

Aus der Klinik für Neuropädiatrie
(Direktor: Prof. Dr. med. U. Stephani)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ZWEI PROTOKOLLE (KIELER UND INTERNATIONALES
PROTOKOLL) DER INTERMITTIERENDEN FOTOSTIMULATION
IN DER ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE VON KINDERN UND
JUGENDLICHEN IM VERGLEICH IHRER EFFEKTSTÄRKE**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
ŞENOL ELMAS
aus Göttingen

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. U. Stephani
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. J. Raethjen

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 01.07.2010

gez. Prof. Dr. G. Deuschl

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite
1. Einleitung: Fotosensibilität	1
1.1 Zur Geschichte	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Pathogenese	4
1.4 Fotosensibilität im EEG	5
1.5 Stimulationsformen	5
1.6 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	6
2. Materialien und Methoden	7
2.1 Geräte und Methoden	7
2.1.1 Geräte	7
2.1.2 Methoden der IPS	7
2.2 Randomisierung und Auswerteverfahren	8
2.2.1 Randomisierung	8
2.2.2 Auswerteverfahren	9
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	10
3. Ergebnisse	11
3.1 Vergleich der Provokationsstärken der Fotostimulationsprotokolle	11
3.2 Ermittlung der Inzidenzen der Fotosensibilität	14
3.3 Geschlechterverteilung der Fotosensibilität	15
3.4 Ermittlung des subjektiven angenehmeren Befindens während der Fotostimulation	16
3.5 Fotostimulation mit einem Abstand von 30 cm zwischen Stimulationslampe und Nasion in beiden Protokollen	16
3.6 Analyse der Frequenzen zu den Protokollen der intermittierenden Fotostimulation	18
4. Diskussion	23
4.1 Ist das Kieler Protokoll provokativer zur Auslösung einer Fotosensibilität im EEG als das Internationale Protokoll?	23
4.2 Jahreszeitliche Abhängigkeit der Fotosensibilität	24
4.3 Ermittlung des subjektiven angenehmeren Befindens während der Fotostimulation	25

4.4	Fotostimulation mit einem Abstand von 30 cm zwischen Stimulationslampe und Nasion in beiden Protokollen	25
4.5	Analyse der Frequenzen zu den Protokollen der intermittierenden Fotostimulation	27
5.	Zusammenfassung	29
6.	Literaturverzeichnis	31
7.	Anhang	35
7.1	Abbildungen	35
7.2	Tabellen	39
8.	Danksagung	46
9.	Lebenslauf	47

Abkürzungsverzeichnis

AED	antiepileptic drugs / Antiepileptika
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gammaaminobuttersäure
GTCS	generalized tonic-clonic seizures/generalisiert tonisch-klonischer Anfall
IPS	intermittierende Fotostimulation
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPR	fotoparoxysmale Reaktion

1. Einleitung: Fotosensibilität

1.1 Zur Geschichte

Die Geschichte der Fotosensibilität reicht bis in die Antike zurück. Schon im alten Rom war bekannt, dass epileptische Anfälle durch rasch wechselnde Hell-Dunkel-Kontraste, wie die einer Töpferscheibe, ausgelöst werden kann [1].

Im Jahre 125 nach Christus beschrieb Apuleius von Madaura die Fotosensibilität bei Menschen mit einer Epilepsie [1; 2]. Zu jener Zeit wurde Apuleius vorgeworfen einen Sklavenjungen durch Zauberei zu Fall gebracht zu haben. In seiner Verteidigungsrede konnte er beweisen, dass dieser Sklavenjunge an der so genannten „Fallsucht“ (Epilepsie) litt. Die Betrachtung einer sich drehenden Töpferscheibe reichte aus, um einen epileptischen Anfall bei dem Sklavenjungen auszulösen [2].

Diese Methode der Töpferscheibe wurde auf den antiken Sklavenmärkten von Sklavenkäufern benutzt, um Sklaven, die eine fotosensible Epilepsie hatten, herauszufiltern und so von einem Kauf abzusehen [1].

Aretaios von Kappadokien, ein griechischer Arzt, beschrieb Anfang des ersten Jahrhunderts nach Christus eine durch optische Reize ausgelöste Epilepsie. Er beobachtete, dass bei einigen Menschen mit einer Epilepsie die Betrachtung eines strömenden Flusses, große Angst, seelische Erschütterungen und Blicke in ein sich rasch drehendes Rad ausreichen, um einen epileptischen Anfall auszulösen [3].

Epileptische Anfälle, die in Verbindung mit dem Flimmern des Fernsehers stehen, wurden in den 1950´er Jahren als erstes von Livingston beschrieben. [4]. Es wurden drei Kinder beschrieben, die ihren ersten epileptischen Anfall während des Fernsehens erlitten. Diese Kinder verfolgten ein Fernsehprogramm, in dem es zu flickern begann.

In den 1980´er Jahren erlitt ein junger männlicher Zuschauer einer US amerikanischen Fernsehsendung namens „Captain Powers“ einen epileptischen Anfall. Dieser wurde durch Lichtblitze von Zielscheiben und Pistolen während der Sendung ausgelöst, der bei fotosensiblen Patienten ein abnormes Elektroenzephalogramm (EEG) produzieren konnte [5].

Der bisher größte und zugleich tragischste Vorfall ereignete sich am 16. Dezember 1997 in Japan. Während der Ausstrahlung der Zeichentrickserie „Pokémon“ erlitten ungefähr 700 Kinder Symptome eines epileptischen Anfalls [6]. Ursache hierfür war ein Wechsel von rotem und blauem Licht mit einer Frequenz von 12 Hertz (Hz) mit einer Dauer von ungefähr 0,5 – 4 Sekunden (s) [7].

1.2 Epidemiologie

Die fotoparoxysmale Reaktion (PPR) beschreibt ein abnormes Elektroenzephalogramm (spikes, spikes-and-waves oder intermittierende slow-waves im EEG) hervorgerufen durch eine visuelle Stimulation (z.B. Licht oder geometrische Muster) [8; 9; 10].

Die fotosensible Epilepsie ist die häufigste Form der Reflexepilepsien, mit einer hohen Tendenz zur Generalisation der Hirnströme im EEG [11]. Reflexepilepsien sind definiert als Epilepsien, deren Anfälle ausschließlich durch einen bestimmten Stimulus ausgelöst werden, wie etwa durch somatosensorische, visuelle, auditive, vestibuläre oder olfaktorische Reize [11].

Bei ca. 5% der Patienten mit einer Epilepsie werden anamnestisch die generalisierten tonisch-klonischen Anfälle (GTCS), Absencen, myoklonischen Anfälle oder fokalen Anfälle durch visuelle Stimulation verursacht [12]. Ca. 15,2% der erwachsenen Patienten mit einer generalisierten und 2,7% der erwachsenen Patienten mit einer fokalen Epilepsie sind fotosensibel [13]. Nach Lu et al. [14] sind 46% der Kinder und Jugendlichen mit einer generalisierten und 20% der Kinder und Jugendlichen mit einer fokalen Epilepsie fotosensibel.

Die abnormen Formen des EEGs während einer intermittierenden Fotostimulation werden bei 0,3-3% der gesunden Erwachsenen und bei bis zu 7,6% der gesunden Kinder und Jugendlichen zwischen 1 und 16 Jahren beobachtet [10; 15; 16; 17; 18]. Die Prävalenz beträgt in der Normalbevölkerung 1:10.000 und bei Personen zwischen 5 und 24 Jahren 1:4.000 [10]. Patienten, die nicht an einer Epilepsie, sondern an einer Migräne, einem Schädel-Hirn-Trauma oder an Verhaltensstörungen leiden, zeigen im Vergleich zur Normalbevölkerung eher eine PPR im EEG, wenn sie mit Lichtblitzen durch einen Fotostimulator stimuliert werden [19]. Die Fotosensibilität und die durch Lichtstimulation ausgelösten epileptischen Anfälle treten im Pubertätsalter am häufigsten auf [5; 14]. Ungefähr 90% der fotosensiblen Patienten haben ihren ersten epileptischen Anfall noch vor dem 20. Lebensjahr [5]. Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen fotosensiblen Patienten beträgt 1,5-2,0 [5; 12; 14; 20; 21]. Es gibt mehr männliche als weibliche Patienten mit epileptischen Anfällen, die durch Videospiele ausgelöst werden, da erstere mehr als letztere Videospiele spielen [10]. Die Inzidenz der epileptischen Anfälle, die durch Videospiele ausgelöst werden beträgt 1,1:100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt zwischen 7 und 19 Jahren. In dieser Gruppe beträgt die Inzidenz sogar 5,7:100.000 pro Jahr [22; 23]. Etwa jeder zehnte fotosensible Patient hat eine subnormale Intelligenz [12]. Die Fotosensibilität folgt einer autosomal-dominanten Vererbung [24; 25].

Die Fotosensibilität spielt eine noch unbekannte, aber vermutlich die Anfallsschwelle senkende Rolle in der Pathogenese der Epilepsie [26].

Es gibt auch ethnische Unterschiede der Fotosensibilität [10]. Beispielsweise haben in Südafrika 2,5% der Kaukasier, 1,3% der gemischten Bevölkerung und 0,9% der afrikanischen Bevölkerung eine positive PPR im EEG [27]. In der arabischen Bevölkerung lassen sich in 7,3% der Fälle mittels Fotostimulation eine PPR im EEG nachweisen [28].

Einige Untersuchungen haben gezeigt, dass Fotosensibilität eher durch eine IPS mit geschlossenen als mit geöffneten Augen nachweisbar ist [12; 29; 30; 31; 32]. Ungefähr 30% der Patienten mit einer durch IPS induzierten PPR stimulieren sich selbst durch langsamen Augenschluss und Blinzeln [12]. Faktoren, die die PPR beeinflussen, sind zum einen das Alter und das Geschlecht und zum anderen die Vererbung. Die maximale Penetranz liegt zwischen 5 und 15 Jahren [12; 17; 18; 21]. Bei den über 50-jährigen Patienten ist ein fotogener Anfall selten [12]. Die Auslösung einer PPR im EEG hängt auch von der Vigilanz eines Patienten ab. Eine PPR kann bei müden Patienten nach Schlafentzug effektiver ausgelöst werden als bei völlig wachen Patienten [33].

Die Fotosensibilität unterliegt nach Literaturangaben keiner jahreszeitlichen Abhängigkeit. Untersuchungen konnten keine Unterschiede der Fotosensibilität in den Sommer- und Wintermonaten feststellen [23; 34]. Eine Untersuchung durch Obeid et al. [28] konnte nachweisen, dass Umweltfaktoren wie Sonnenstrahlung die Fotosensibilität nicht beeinflusst.

Der fotogene Anfall kann durch verschiedene visuelle Stimuli ausgelöst werden. Typische Stimuli sind z.B. das Fernsehen, der Computer, Videospiele, Diskotheken-Licht, Jalousien, gestreifte Wände, Rolltreppen, gestreifte Kleider und Sonnenlicht, das vom Schnee oder Wasser reflektiert wird oder das durch Bäume scheint, wodurch das Sonnenlicht beim Fahren im Auto oder in der Eisenbahn unterbrochen wird [35]. Weitere unspezifische Faktoren sind Fieber, Schlafentzug Hyperventilation, Drogen oder Alkohol [12]. Das Fernsehen spielt bei der Fotosensibilität eine große Rolle. Der potenteste Faktor zur Auslösung eines epileptischen Anfalls bei fotosensiblen Kindern und Jugendlichen ist das Fernsehen. Hier ist der generalisierte tonisch-klonische Anfall (GTCS) an erster Stelle zu nennen. Mehr als 60% der fotosensiblen Patienten erleiden ihren ersten epileptischen Anfall beim Fernsehen [21]. Die meisten Patienten sind sensibel gegenüber Lichtfrequenzen zwischen 10 und 30 Hz [29].

1.3 Pathogenese

Ein möglicher Mechanismus zur Entstehung der Fotosensibilität ist die Insuffizienz von GABA⁻erger Inhibition [36]. Bei einem starken Stimulus resultiert dies in einer starken Exzitation von Pyramidenzellen, die nicht mehr ausreichend inhibiert werden und weiter erregt bleiben [10]. Ein entscheidender Mechanismus der Fotosensibilität entsteht nach Quesney et al. [37] aufgrund einer Störung des Dopamin⁻ergen Systems. Apomorphin, ein Dopamin-D₂-Rezeptor-Agonist, kann die PPR für einige Zeit blockieren oder reduzieren bei unveränderten spikes-and-waves [37]. Die fotosensible Epilepsie soll demnach mit einem kortikalen Defizit des Neurotransmitters Dopamin in Verbindung stehen. Durch eine exogene Gabe von Apomorphin kann dies beherrscht werden [37]. Durch eine Hypersynchronisation der kortikalen Neuronen und fehlender inhibitorischer Impulse kommt es zu Veränderungen im EEG, die sich als PPR darstellen lassen [10; 38].

Tierversuche bei dem fotosensiblen Guinea-Pavian (*Papio papio*) haben gezeigt, dass die Entladungen oft anterio-frontal, posterio-frontal, fronto-zentral oder okzipital im Bereich des Motorkortex beginnen. Diese sind bilateral und synchron. Bei Müdigkeit sind sie am häufigsten zu finden, verschwinden aber beim Übergang in einen leichten Schlaf [39; 40]. Eine Studie von Matsuoka [41] an japanischen Kindern mit einer Fotosensibilität hat gezeigt, dass die epileptischen Anfälle okzipital beginnen und sich nach anterior ausbreiten.

Chiappa et al. [42] konnte anhand einiger Studien mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und Magnetresonanzspektroskopie (MRS) zeigen, dass durch Fotostimulation die kortikale Aktivität und der Laktat-Spiegel im Ruhezustand im Bereich des okzipitalen Kortex signifikant erhöht war. Diese vaskuläre und metabolische Reaktionserhöhung entspricht einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit bei fotosensiblen Patienten. Diese abnorme metabolische Aktivität ist nicht nur durch einen veränderten regionalen Blutfluss, sondern auch durch einen erhöhten Glukoseverbrauch gekennzeichnet [42; 43]. Eine weitere Studie mit einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit 15-Sauerstoff zeigte eine signifikante Zunahme des regionalen Blutflusses im okzipitalen Kortex, in den Brodmann-Arealen 17, 18 und 19, im Hypothalamus, im linken Nucleus Caudatus, im linken Hippocampus, in der linken Insula und verstreut in anderen Regionen [43; 44].

1.4 Fotosensibilität im EEG

Die Fotosensibilität im EEG kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Die am häufigsten benutzte Einteilung erfolgt nach der Klassifikation von Waltz und Doose [16; 45]. Hier werden vier Stadien zur Beschreibung der Fotosensibilität beschrieben:

- **Typ I** : *eindeutige lokalisierte spikes erkennbar im okzipitalem α -Rhythmus*
- **Typ II** : *parieto-okzipitale spikes mit biphasischen slow-waves*
- **Typ III** : *parieto-okzipitale spikes mit biphasischen slow-waves und Ausstrahlung in die Frontalregion*
- **Typ IV** : *generalisierte, irreguläre spikes-and-waves*

Die Beurteilung der EEGs in der vorliegenden Arbeit erfolgte nach diesen Kriterien.

1.5 Stimulationsformen

Eine entscheidende Rolle der visuellen Stimulation spielen Helligkeit, Muster, Blitzlichtfrequenz, Dauer der Stimulation und Farbe [46]:

Helligkeit: Ein helleres Licht ist provokativer zur Auslösung eines epileptischen Anfalls als schwaches Licht [46; 47]. Videospiele mit einer ständigen maximalen Lichtintensität von >100 Lux sind sehr provokativ und gelten als potentiell gefährlich. Videospiele mit einer maximalen Lichtintensität von <50 Lux dagegen gelten als relativ sicher [48].

Muster: Epileptische Anfälle können auch durch die Betrachtung geometrischer Muster ausgelöst werden, typischerweise durch schwarz-weiße Streifen vertikaler Ausrichtung [46; 49]. Mustersensible Patienten sind auch zum größten Teil sensibel gegenüber der IPS. Nur einige mustersensible Patienten sind nicht fotosensibel [21]. Über 50% der fotosensiblen Patienten sind sensibel gegenüber geometrische Muster. Nach Bruhn et al. [49] sind nur 13% der fotosensiblen Patienten sensibel gegenüber Muster. Das Verhältnis zwischen Mädchen und Jungen ist vergleichbar wie bei fotosensiblen Patienten (1,5:1) [12]. Umgekehrt zeigen ungefähr ein Drittel der fotosensiblen Patienten EEG-Abnormalitäten beim Betrachten schwarz-weiß gestreifter Muster. Durch monokulares Betrachten dieser Muster kann die Mustersensibilität gesenkt werden [46].

Blitzlichtfrequenz: Die Blitzlichtfrequenz ist der wichtigste Faktor zum Nachweis einer Fotosensibilität [46]. Die typische Frequenz der IPS zur Evozierung einer PPR liegt bei 9-18 Hz. Nur 3% der fotosensiblen Patienten sind sensibel gegenüber einer Frequenz von 1-3 Hz. Ungefähr 48% sind sensibel bei 50 Hz und 15% sind sensibel bei 60% [50]. Nach Newmark

und Penry [9] ist auch die effektivste Frequenz geschlechtsabhängig. Diese beträgt bei Mädchen 11 Hz und bei Jungen 15 Hz. Ungefähr 96% der Patienten sind gegenüber Frequenzen von 15-20 Hz fotosensibel.

Stimulationsdauer: Studien haben gezeigt, dass die Dauer eines provokativen Licht-Stimulus mit der Auftretenswahrscheinlichkeit eines epileptischen Anfalls korreliert [46]. Durch eine ausreichende Dauer der IPS kann bei fotosensiblen Patienten ein epileptischer Anfall provoziert werden [51]. Nach Appleton et al. [52] sind die Stimulationsdauer und das Alter des Patienten ein entscheidender Faktor zur Provokation einer PPR [52]. Durch eine kontinuierliche IPS mit einer Dauer von 6 min. steigt das Risiko eines fotogenen Anfalls.

Farbe: Besonders die Stimulation mit Rotlicht ist zur Auslösung einer Fotosensibilität sehr effektiv [46]. Carterette und Symmes [53] beschrieben als erste die Provokationsstärke der Rotlichtstimulation zur Auslösung einer Fotosensibilität. Nach einer Studie von Takahashi und Tsukahara [7] wurde durch eine Rotlichtstimulation mit 15 Hz bei 90% der Patienten eine Fotosensibilität ausgelöst. Der Effekt des roten Lichts kann individuellen Schwankungen unterliegen [53].

Der wohl bekannteste Fall einer Rotlichtstimulation war der „Pokémon“-Vorfall am 16. Dezember 1997 [7] (s.o.). Viele Kinder hatten akute Symptome wie Krämpfe, Bewusstseinsverlust, verschwommene Augen und Kopfschmerzen. Ungefähr 700 Personen bekamen fotosensible Anfälle [6; 7]. Während der TV-Serie gab es Szenen mit Flimmern für 0,5-4 s mit abwechselndem rot/weiß-blauem und rot/blauem Licht mit einer Frequenz von 12 Hz. Bei einer Szene dauerte eine solche Stimulation mehr als 4 s, in der auch die meisten Kinder einen epileptischen Anfall erlitten [6]. Eine Rotlichtstimulation ist wesentlich provokativer um eine Fotosensibilität zu produzieren, als geometrische Muster [7]. Nach Takahashi [6] gibt es drei grundlegende Stimulationsformen, die für eine effektive visuelle Stimulation notwendig sind: 1. Muster, 2. Rotlicht und 3. Blitzlicht.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Studie vergleicht zwei Protokolle der intermittierenden Fotostimulation. Ziel der Studie ist die Überprüfung der Hypothese, dass die intermittierende Fotostimulation mit dem Kieler Protokoll nach Dooze et al. [34] eine höhere provokative Stärke zur Evozierung von hypersynchroner Aktivität im EEG hat und somit eher eine Fotosensibilität (fotoparoxysmale Reaktion) darstellen lässt, als die intermittierende Fotostimulation mit dem Internationalen Protokoll nach Kasteleijn-Nolst Trenité et al. [29].

2. Materialien und Methoden

2.1 Geräte und Methoden

2.1.1 Geräte

- EEG-Lampe, GRASS PS33 Plus, Instrument Division of Astro-Med, Inc. 1988, USA; die EEG-Lampe besteht aus einem Xenonlicht, das eine Lichtintensität von 1,44 Joule pro Lichtblitz hat; die Lichtblitzdauer beträgt 10 μ s
- EEG-Software, IT-med NEUROFILE XP EEG, Deutschland
- Elektroden (zur Aufzeichnung des EEGs und des Pulses) angelegt nach dem internationalen 10-20-System
- EEG-Untersuchungsliege, GREINER, Deutschland
- Messgurt, zur Aufzeichnung der Atmung

Alle Messungen erfolgen während klinisch indizierter Standard-EEG-Ableitungen. Das besondere während der Ableitungen in dieser Studie besteht darin, dass im Abstand von ca. 5 min, also meist am Anfang und am Ende der jeweiligen EEG-Ableitung jeweils eine der IPS-Methoden (s. Protokolle) angewandt wurden.

2.1.2 Methoden der IPS

Zwei Methoden der intermittierenden Fotostimulation sollen miteinander verglichen werden: Das Kieler Protokoll nach Doose [34] und das Internationale Protokoll nach Kasteleijn-Nolst Trenité [29].

Das Internationale Protokoll:

Die IPS wird 3 Minuten (min) nach einer Hyperventilation durchgeführt. Die EEG-Lampe wird 30 Zentimeter (cm) vor dem Nasion des Patienten positioniert. Die Helligkeit im Raum wird so weit herunterreguliert, so dass man noch den Patienten sehen kann. Die Stimulation des Patienten erfolgt in liegender Position. Eine entspannte Lage des Patienten ist wichtig. Die Blitzlichter werden für jede einzelne Frequenz für jeweils 10s gegeben. Zwischen den einzelnen Frequenzen muss ein Intervall von mindesten 7s eingehalten werden. Die ersten 5s der jeweiligen Frequenzen werden mit geschlossenen und die weiteren 5 s mit geöffneten Augen stimuliert. Es wird mit 1 Hz begonnen und bis auf 20 Hz gesteigert. Anschließend

wird mit 60 Hz begonnen und bis auf 25 Hz herunterreguliert. Falls eine generalisierte epileptische Entladung beobachtet wird, wird die Stimulation sofort abgebrochen.

Folgende Frequenzen kommen zur Anwendung: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 60, 50, 40, 30 und 25 Hz. Die gesamte Stimulationsdauer sollte bei Patienten, die keine fotoparoxysmale Reaktion im EEG zeigen, 6 min nicht überschreiten. Falls die Zeit nicht eingehalten werden kann, ist es ratsam die gesamte Fotostimulation zu beenden. Es sollte genau angegeben werden, ob der Patient Medikamente eingenommen hat und während der Stimulation unachtsam ist. Die Wachheit des Patienten sollte vor der IPS dokumentiert werden.

Das Kieler Protokoll:

Die IPS wird 3 min nach einer Hyperventilation durchgeführt. Es ist wichtig zu beachten, dass die IPS nicht während der Hyperventilation begonnen wird. Der Fotostimulator wird 20 (-25) cm vor dem Nasion des Patienten positioniert. Der Raum sollte abgedunkelt sein. Die Stimulation des Patienten erfolgt in liegender Position. Eine entspannte Lage des Patienten ist wichtig. Die Blitzlichter werden für jede einzelne Frequenz für jeweils 30s gegeben. Jede Frequenz erfolgt mit geöffneten und geschlossenen Augen. Zwischen den einzelnen Frequenzen gibt es kein stimulationsfreies Intervall. Es wird mit 5 Hz begonnen und bis auf 25 Hz gesteigert. Falls eine generalisierte epileptische Entladung beobachtet wird, wird die Stimulation sofort abgebrochen

Folgende Frequenzen kommen zur Anwendung: 5, 10, 12, 15, 20 und 25 Hz. Anschließend folgt für 60 s eine Stimulation mit irregulären Frequenzen. Hierbei hat der Patient die Augen geschlossen. Es sollte genau angegeben werden, ob der Patient Medikamente eingenommen hat und während der Stimulation unachtsam ist. Die Wachheit des Patienten sollte vor der IPS dokumentiert werden.

2.2 Randomisierung und Auswerteverfahren

2.2.1 Randomisierung

Die Studie wurde in dem Zeitraum vom 01.Juni 2007 bis 31.Mai 2008 durchgeführt. Insgesamt wurden 764 Patienten in diese Studie einbezogen. Die Stimulation der Patienten erfolgte nach folgender Randomisierung:

Anhand des Geburtsjahres wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Jeder Patient wurde nach beiden Protokollen der IPS stimuliert. Zwischen den beiden

Stimulationsverfahren musste ein Intervall von ca. 5 min eingehalten werden. Diese beiden Gruppen wurden jeden Monat getauscht. Das bedeutet, dass in den Monaten Juni '07, August '07, Oktober '07, Dezember '07, Februar '08 und April '08 die Patienten, die in einem geraden Geburtsjahr geboren wurden, zuerst mit dem Kieler Protokoll und anschließend mit dem Internationalen Protokoll stimuliert wurden. Patienten, die in einem ungeraden Geburtsjahr geboren wurden, wurden zuerst mit dem Internationalen Protokoll und anschließend mit dem Kieler Protokoll stimuliert.

In den Monaten Juli '07, September '07, November '07, Januar '08, März '08 und Mai '08 erfolgt die IPS in umgekehrter Reihenfolge. Patienten mit geradem Geburtsjahr wurden zuerst mit dem Internationalen Protokoll und anschließend mit dem Kieler Protokoll stimuliert. Die Patienten mit ungeradem Geburtsjahr wurden zuerst mit dem Kieler Protokoll und anschließend mit dem Internationalen Protokoll stimuliert.

Diese Randomisierung wurde durchgeführt, um einen möglichen Bias zu vermeiden, der durch die Erst- bzw. Zweitplatzierung eines Protokolls während der Ableitungen entstehen konnte. Wie sich bei der Auswertung herausstellte war diese Randomisierung aber nicht notwendig.

2.2.2 Auswerteverfahren

Während der IPS wurden die Hirnströme mit einem digitalen EEG-Standard-Gerät gemessen und aufgezeichnet. Vorhandensein und Ausmaß jeder PPR im EEG wurden nach dem Klassifikationssystem nach Waltz und Dooze [16; 45] beurteilt. Hieraus konnte der Grad der Fotosensibilität des Patienten ermittelt werden. Anhand der Einteilung konnten die beiden Protokolle der IPS miteinander verglichen werden, um festzustellen, ob eines dieser Protokolle eine höhere Provokationsstärke aufweist und somit auch als effektiver zur Provokation eines epileptischen Anfalls beschrieben werden kann. Die Ergebnisse wurden anhand einer Vierfeldertafel mit dem McNemar-Testverfahren ausgewertet.

Die Signifikanz eines Unterschiedes der Protokolle bei fotosensiblen Patienten wurde zusätzlich anhand eines U-Testes nach Wilcoxon, Mann und Whitney ausgewertet.

Einige zufällig ausgewählte Patienten wurden mit einem veränderten Kieler Protokoll stimuliert. Hierbei sollte das Kieler Protokoll dem Internationalen Protokoll angeglichen werden: Der Abstand zwischen Nasion und Stimulationslampe sollte wie im Internationalen Protokoll von 20 cm auf 30 cm vergrößert werden. Die Ergebnisse wurden anhand eines U-Testes nach Wilcoxon, Mann und Whitney ausgewertet.

Für die jeweiligen Monate wurden die Inzidenzen der Fotosensibilität ermittelt. Dabei wurde der Anteil der fotosensiblen Patienten von der Gesamtanzahl der fotostimulierten Patienten berechnet und die Ergebnisse anhand einer Tabelle dargestellt. Die Signifikanz der ermittelten Ergebnisse wurde anhand eines t-Testes errechnet.

Zur Bestimmung der Geschlechterverteilung wurde die Anzahl der jeweiligen Patientengruppen (Knabe, Mädchen; fotosensibel, nicht-fotosensibel) anhand einer Vierfeldertafel aufgetragen und mittels eines χ^2 -Testes ausgewertet.

Einige zufällig ausgewählte Patienten wurden zusätzlich gefragt, welches der beiden Fotostimulationsprotokolle subjektiv als angenehmer empfunden wurde. Die Ergebnisse wurden anhand einer Vierfeldertafel mit dem McNemar-Testverfahren ausgewertet.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die IPS erfolgte im Routinebetrieb der Klinik bei Routine-EEG-Ableitungen. Kinder und Jugendliche, die eine Indikation zur Fotostimulation bekommen haben, wurden in die Studie einbezogen. Die meisten Patienten wurden im Rahmen einer Abklärung bei einem Verdacht auf einen erstmaligen epileptischen Anfall stimuliert oder bekannte epilepsiekranken Patienten kamen zur Nachuntersuchung. Es wurden auch Patienten aufgrund ungeklärter Kopfschmerzen, Migräne, Hirnfehlbildungen mit Neigung zu neuronalen Entladungen und epileptischen Anfällen und Schädel-Hirn-Traumata untersucht.

Falls der Patient während der IPS einen epileptischen Anfall erlitt, wurde die Fotostimulation sofort abgebrochen. Patienten, die bei einer vorangegangenen Fotostimulation einen epileptischen Anfall erlitten, wurden nicht in die Studie miteinbezogen. Sollte es in dem Ruhe-EEG zu einer Entladung von spikes-and-waves kommen, erfolgte ein dreimaliger Stimulationsnachweis, um eine eventuell vorhandene Fotosensibilität von den spikes-and-waves in Ruhe zu differenzieren.

Ein entsprechender Bescheid der zuständigen Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, zur Durchführung dieser Studie wurde am 06. August 2007 erteilt (Aktenzeichen: D409/07).

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der Provokationsstärken der Fotostimulationsprotokolle

Es wurden insgesamt 764 Stimulationen durchgeführt (siehe Tabelle 1). Aus diesen gingen 101 fotosensible Patienten hervor. Von diesen 101 Patienten war in 54 Fällen das Kieler Protokoll provokativer als das Internationale Protokoll, in keinem Fall das Internationale Protokoll provokativer zur Auslösung einer Fotosensibilität im EEG als das Kieler Protokoll. In 47 Fällen waren beide Protokolle gleich provokativ. Einige Patienten wurden nur mit einem Protokoll fotostimuliert. 15 fotosensible Patienten und 185 nicht-fotosensible Patienten erhielten nur ein Protokoll zur Fotostimulation. In 14 Fällen der einfach stimulierten fotosensiblen Patienten wurde eine zweite Fotostimulation durch die Patienten abgelehnt. In einem Fall musste die Fotostimulation abgebrochen werden, da es im EEG des Patienten zu wiederholten PPRs Grad IV kam. Ein Abbruch war erforderlich, um einen fotogenen Anfall im EEG-Labor unter der IPS zu verhindern. Die einfachen Fotostimulationen wurden in diese Studie nicht mit aufgenommen.

Da einige fotosensible Kinder und Jugendliche in regelmäßigen zeitlichen Abständen kontrolliert wurden, wurden einige dieser Patienten im Verlauf dieser Studie mehrmals stimuliert. Nach Abzug der mehrfachen Stimulationen lassen sich insgesamt 83 fotosensible Kinder und Jugendliche ermitteln. Diese 83 Patienten wurden im Rahmen dieser Studie genauer untersucht: In 46 Fällen (55,4%) war das Kieler Protokoll provokativer zur Auslösung einer Fotosensibilität im EEG als das Internationale Protokoll. Das Internationale Protokoll konnte in keinem einzigen Fall eine höhere Provokationsstärke aufweisen als das Kieler Protokoll. In 37 Fällen (44,6%) zeigten beide Protokolle dieselbe Provokationsstärke (siehe Tabellen 2,3,4 und 10; $p=0,000003$).

Die Fotosensibilitätsgrade wurden in ihrer Qualität nochmals unterteilt und miteinander verglichen. Es wurden insgesamt neun Kategorien ermittelt. Bei 16 Patienten wurde im Kieler Protokoll 1° und im Internationalen Protokoll keine Fotosensibilität festgestellt. 5 Patienten wiesen im Kieler Protokoll 2° und im Internationalen Protokoll keine Fotosensibilität auf. Es wiesen 5 Patienten im Kieler Protokoll 3° und im Internationalen Protokoll keine Fotosensibilität auf. Grad 3° im Kieler Protokoll und 1° im Internationalen Protokoll ließen sich bei 3 Patienten ermitteln. Bei 2 Patienten ergab sich im Kieler Protokoll 3° und im Internationalen Protokoll 2°. Eine Fotosensibilität von 4° im Kieler Protokoll und keine Fotosensibilität im Internationalen Protokoll ließen sich bei 6 Patienten nachweisen. Bei 3 Patienten konnte im Kieler Protokoll 4° und im Internationalen Protokoll 1° ermittelt werden.

Monate	Patienten- Anzahl	Kieler Protokoll provokativ ¹⁾	Internationales Protokoll provokativ ²⁾	Protokolle gleich provokativ ³⁾	einfache Stimulationen PPR-positiv ⁴⁾	Einfache Stimulationen PPR-negativ ⁵⁾	Gesamtanzahl PPR-positiver Patienten
Juni 2007	69	3	0	5	2	13	8
Juli 2007	62	4	0	4	0	17	8
August 2007	69	8	0	5	2	9	13
September 2007	49	2	0	2	1	12	4
Oktober 2007	72	3	0	3	0	16	6
November 2007	70	4	0	6	0	4	10
Dezember 2007	26	1	0	4	0	9	5
Januar 2008	77	12	0	5	2	18	17
Februar 2008	63	5	0	5	2	18	10
März 2008	58	4	0	0	3	21	4
April 2008	86	5	0	6	2	29	11
Mai 2008	63	3	0	2	1	19	5
Summe	764	54	0	47	15	185	101

Tabelle 1: Zusammenstellung der Ergebnisse zur Fotostimulation

1) Höhere Provokationsstärke des Kieler Protokolls gegenüber dem Internationalen Protokoll (Anzahl der Patienten)

2) Höhere Provokationsstärke des Internationalen Protokolls gegenüber dem Kieler Protokoll (Anzahl der Patienten)

3) Anzahl der Patienten, bei denen beide Protokolle dieselbe Provokationsstärke aufwiesen

4) Anzahl der PPR-positiven Patienten, die nur mit einem Protokoll stimuliert wurden

5) Anzahl der PPR-negativen Patienten, die nur mit einem Protokoll stimuliert wurden

Auch 3 Patienten wiesen im Kieler Protokoll eine Fotosensibilität 4° und im Internationalen Protokoll 2° auf. Grad 4° im Kieler Protokoll und 3° im Internationalen Protokoll konnte bei 3 Patienten ermittelt werden (siehe Tabelle 2).

Die Patienten, deren Fotosensibilitätsgrade in beiden Protokollen gleich waren, wurden in vier Kategorien eingeteilt. Bei 5 Patienten konnte in beiden Protokollen ein Fotosensibilitätsgrad von 1° ermittelt werden. Insgesamt 7 Patienten zeigten in beiden Protokollen ein Fotosensibilitätsgrad von 2°. Bei 5 Patienten konnte bei beiden Protokollen ein Fotosensibilitätsgrad von 3° festgestellt werden. Ein Fotosensibilitätsgrad von 4° in beiden Protokollen konnte bei 20 Patienten festgestellt werden (siehe Tabelle 3).

Kieler Protokoll	Internationales Protokoll	Patienten-Anzahl
1°	0°	16
2°	0°	5
3°	0°	5
3°	1°	3
3°	2°	2
4°	0°	6
4°	1°	3
4°	2°	3
4°	3°	3
		46

Tabelle 2: Vergleich der Fotosensibilitätsgrade des Kieler- und Internationalen Protokolls bei einer höheren Provokationsstärke des Kieler Protokolls

Kieler Protokoll	Internationales Protokoll	Patienten-Anzahl
1°	1°	5
2°	2°	7
3°	3°	5
4°	4°	20
		37

Tabelle 3: Vergleich der Fotosensibilitätsgrade des Kieler- und Internationalen Protokolls bei derselben Provokationsstärke

Internationales Protokoll

<u>Kieler</u> <u>Protokoll</u>		fotosensibel	nicht-fotosensibel	
	fotosensibel	51	32	83
	nicht-fotosensibel	0	463	463
		51	495	546

Tabelle 4: Vergleich zwischen dem Kieler Protokoll und dem Internationalen Protokoll ($p < 0,001$)

3.2 Ermittlung der Inzidenzen der Fotosensibilität

Für die einzelnen Monate wurden zusätzlich die Inzidenzen der Fotosensibilität ermittelt. Für die einzelnen Monate ergaben sich folgende Werte: Juni 2007 14,8%, Juli 2007 17,7%, August 2007 22,4%, September 2007 11,4%, Oktober 2007 10,7%, November 2007 15,2%, Dezember 2007 29,4%, Januar 2008 29,8%, Februar 2008 23,3%, März 2008 11,8%, April 2008 20,4% und Mai 2008 11,6%. Aus diesen einzelnen Werten wurde ein Durchschnittswert für den Zeitraum von einem Jahr ermittelt (siehe Tabelle 5 und Abbildung 1; $p = 0,0005$). Die Inzidenz der Fotosensibilität beträgt im Jahresdurchschnitt 18,2%.

<i>Monat/Jahr</i>	<i>Inzidenz (%)</i>
Juni 2007	14,8
Juli 2007	17,7
August 2007	22,4
September 2007	11,4
Oktober 2007	10,7
November 2007	15,2
Dezember 2007	29,4
Januar 2008	29,8
Februar 2008	23,3
März 2008	11,8
April 2008	20,4
Mai 2008	11,6
Jahresdurchschnitt	18,2

Tabelle 5: Inzidenzen der Fotosensibilität der einzelnen Monate ($p = 0,0005$)

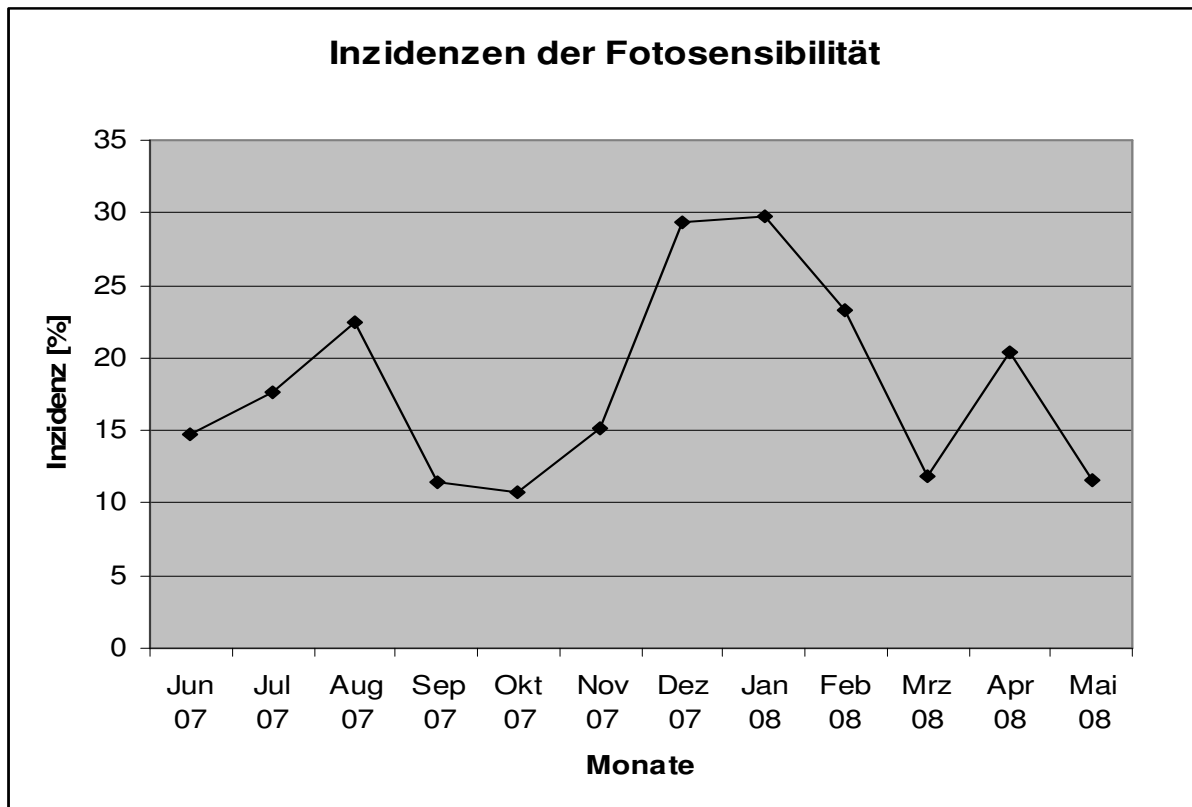


Abbildung 1: Inzidenzen der Fotosensibilität der einzelnen Monate ($p=0,0005$)

3.3 Geschlechterverteilung der Fotosensibilität

Zur Differenzierung der Geschlechterverteilung bei fotosensiblen und nicht-fotosensiblen Kindern und Jugendlichen wurden diese nach Geschlecht getrennt und miteinander in den einzelnen Kategorien „fotosensibel“ und „nicht-fotosensibel“ verglichen (siehe Tabelle 6). Bei den Knaben ließen sich 35 fotosensible Patienten und 278 nicht-fotosensible Patienten ermitteln. Bei den Mädchen dagegen wiesen 81 Patienten eine Fotosensibilität auf. Etwas geringer als die Knaben waren 174 Mädchen nicht-fotosensibel ($p<0,001$). Das Verhältnis bei den nur einmal mit beiden Protokollen stimulierten Kindern und Jugendlichen zwischen Knaben und Mädchen betrug 1:2,6 (23:60 Patienten, 27,7%:72,3%).

	fotosensibel	nicht-fotosensibel	
♂ Knaben	35	278	313
♀ Mädchen	81	174	255
	116	452	568

Tabelle 6: Verteilung der Fotosensibilität bei Knaben und Mädchen ($p<0,001$)

3.4 Ermittlung des subjektiven angenehmeren Befindens während der Fotostimulation

Einige Kinder und Jugendliche wurden nach Beendigung der Fotostimulation mit beiden Protokollen formlos gefragt, welches von beiden Protokollen ihnen angenehmer war. Dazu wurden 103 Patienten befragt (siehe Tabelle 7). Insgesamt 73 Patienten (71%) gaben an, dass das Kieler Protokoll im Vergleich zum Internationalen Protokoll angenehmer war. Dagegen fanden 30 Patienten (29%), dass das Internationale Protokoll im Vergleich zum Kieler Protokoll angenehmer war ($p=0,00004$).

		<u>Internationales Protokoll</u>		
		angenehm	nicht-angenehm	
<u>Kieler</u> <u>Protokoll</u>	angenehm	0	73	73
	nicht-angenehm	30	0	30
		30	73	103

Tabelle 7: Ermittlung des subjektiven angenehmeren Befindens während der Fotostimulation ($p=0,00004$)

3.5 Fotostimulation mit einem Abstand von 30 cm zwischen Stimulationslampe und Nasion in beiden Protokollen

Einige Patienten wurden im Rahmen dieser Studie mit einem Abstand von 30 cm zwischen Stimulationslampe und Nasion in beiden Protokollen stimuliert. Dieses Verfahren erfolgte bei den Patienten, die bereits mit beiden Protokollen simuliert wurden und eine PPR im EEG zeigten.

Da das Internationale Protokoll mit einem Abstand von 30 cm zwischen Stimulationslampe und Nasion stimuliert wurde, musste nur das Kieler Protokoll im Abstand verändert werden. Insgesamt 12 Kinder und Jugendliche wurden nach dem veränderten Verfahren stimuliert. Es zeigte sich, dass in keinem Fall das Internationale Protokoll eine höhere Provokationsstärke aufwies, als das Kieler Protokoll (siehe Tabelle 8).

Bei den Patienten, die nach dem Kieler Protokoll stimuliert wurden, zeigte sich in zwei Fällen eine Erhöhung des Fotosensibilitätsgrades nach dem veränderten Verfahren (von 3° auf 4° und von 0° auf 1°). In vier Fällen zeigte sich dagegen eine Verminderung des

Fotosensibilitätsgrades (von 2° auf 1°, von 2° auf 0°, von 4° auf 0° und von 3° auf 2°). In den restlichen sechs Fällen ergaben sich keine Veränderungen des Fotosensibilitätsgrades im Vergleich zu vorherigen Stimulationen ohne veränderten Abstand.

Bei den Patienten, die nach dem Internationalen Protokoll stimuliert wurden, zeigte sich in einem Fall eine Erhöhung des Fotosensibilitätsgrades (von 0° auf 4°). In vier Fällen zeigte sich dagegen eine Verminderung des Fotosensibilitätsgrades (von 3° auf 1°, von 4° auf 2°, von 4° auf 0° und von 2° auf 1°). In den restlichen sieben Fällen ergaben sich keine Veränderungen des Fotosensibilitätsgrades im Vergleich zu vorherigen Stimulationen.

Patient	Alter/Geschlecht	Kieler Protokoll	Internat. Protokoll
		30 cm [20 cm] ¹⁾	30 cm [30 cm] ²⁾
1	17 9/12 / w	1° [2°]	0° [0°]
2	12 4/12 / w	4° [3°]	1° [3°]
3	8 1/12 / m	1° [0°]	0° [0°]
4	17 9/12 / w	0° [2°]	0° [0°]
5	10 1/12 / m	4° [4°]	2° [4°]
6	17 10/12 / w	4° [4°]	4° [4°]
7	17 1/12 / w	0° [4°]	0° [4°]
8	11 1/12 / w	4° [4°]	4° [4°]
9	15 2/12 / w	2° [2°]	1° [2°]
10	16 8/12 / w	4° [4°]	4° [4°]
11	17 1/12 / m	4° [4°]	4° [0°]
12	17 6/12 / m	2° [3°]	0° [0°]

Tabelle 8: Fotostimulation mit einem Abstand von 30 cm bzw. [20 cm] im Kieler Protokoll und 30 cm bzw. [30 cm] im Internationalen Protokoll zwischen Nasion und Stimulationslampe (p=0,13 für Kieler Protokoll 30 cm/Internationales Protokoll 30 cm; [p=0,17 für Kieler Protokoll 20 cm/Internationales Protokoll 30 cm])

¹⁾ Fotostimulation mit einem Abstand von 30 cm bzw. [20 cm] zwischen Nasion und Stimulationslampe im Kieler Protokoll

²⁾ Fotostimulation mit einem Abstand von 30 cm bzw. [30 cm] zwischen Nasion und Stimulationslampe im Internationalen Protokoll

3.6 Analyse der Frequenzen zu den Protokollen der intermittierenden Fotostimulation

Im Rahmen dieser Studie wurde bei den fotosensiblen Patienten, die nach dem Kieler und dem Internationalen Protokoll fotostimuliert wurden, ermittelt, bei welcher Frequenz die Patienten eine PPR im EEG gezeigt haben. Diese Frequenzen wurden bei allen 83 fotosensiblen Patienten gemessen (siehe Tabellen 11-14). Die meisten Patienten zeigten bei mehreren Frequenzen eine Fotosensibilität im EEG. Anhand dieser Daten wurde eine Graphik erstellt (siehe Abbildung 2, Tabellen 9 und 10). Diese Graphik enthält zwei Kurven: Die durchgehende Kurve stellt die

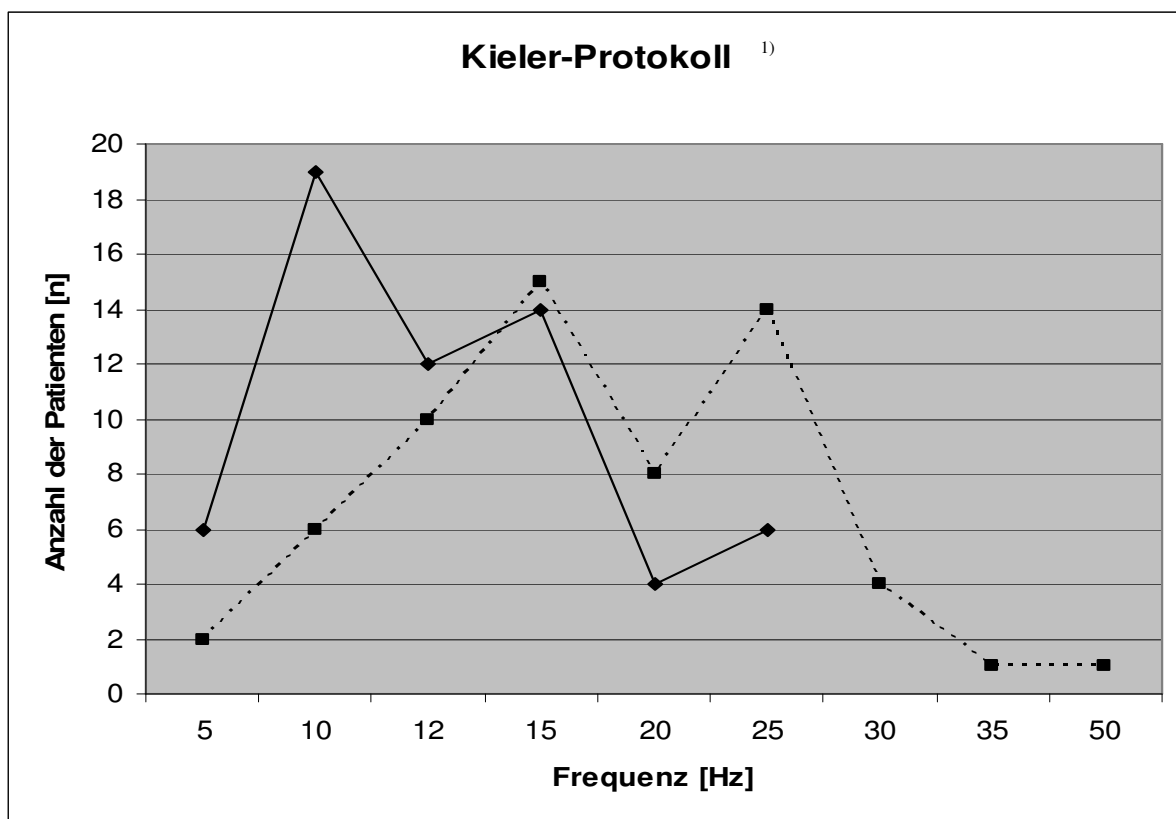


Abbildung 2: Frequenzanalyse des Kieler Protokolls (durchgehende Linie: niedrigste PPR-induzierende Frequenzen der Fotosensibilität, gestrichelte Linie: höchste PPR-induzierende Frequenzen der Fotosensibilität)

¹⁾ Bei der Ermittlung der Stimulationsfrequenzen, die für die Fotosensibilität im EEG verantwortlich ist, wurden bei den meisten Patienten mehrere Frequenzen gemessen. Daher wurden zwei Datenreihen erstellt. Die erste Datenreihe berücksichtigt die niedrigsten, eine PPR induzierenden Frequenzen (durchgehende Linie). Die zweite Datenreihe berücksichtigt die höchsten, eine PPR induzierenden Frequenzen (gestrichelte Linie). Die zwischen diesen beiden Werten liegenden, PPR induzierenden Stimulationsfrequenzen wurden nicht mit einbezogen.

Zahl der fotosensiblen Patienten dar, die diese PPR bei der jeweils niedrigsten Stimulationsfrequenz zeigten, die gestrichelte Kurve die Zahl der fotosensiblen Patienten, die diese PPR bei der jeweils höchsten Stimulationsfrequenz zeigten.

Die Patienten, die im Internationalen Protokoll eine Fotosensibilität gezeigt haben, wurden ebenfalls wie im Kieler Protokoll ermittelt und die Frequenzen, die für die Fotosensibilität ausschlaggebend war, gemessen und anhand einer analogen Kurve dargestellt (Abbildung 3).

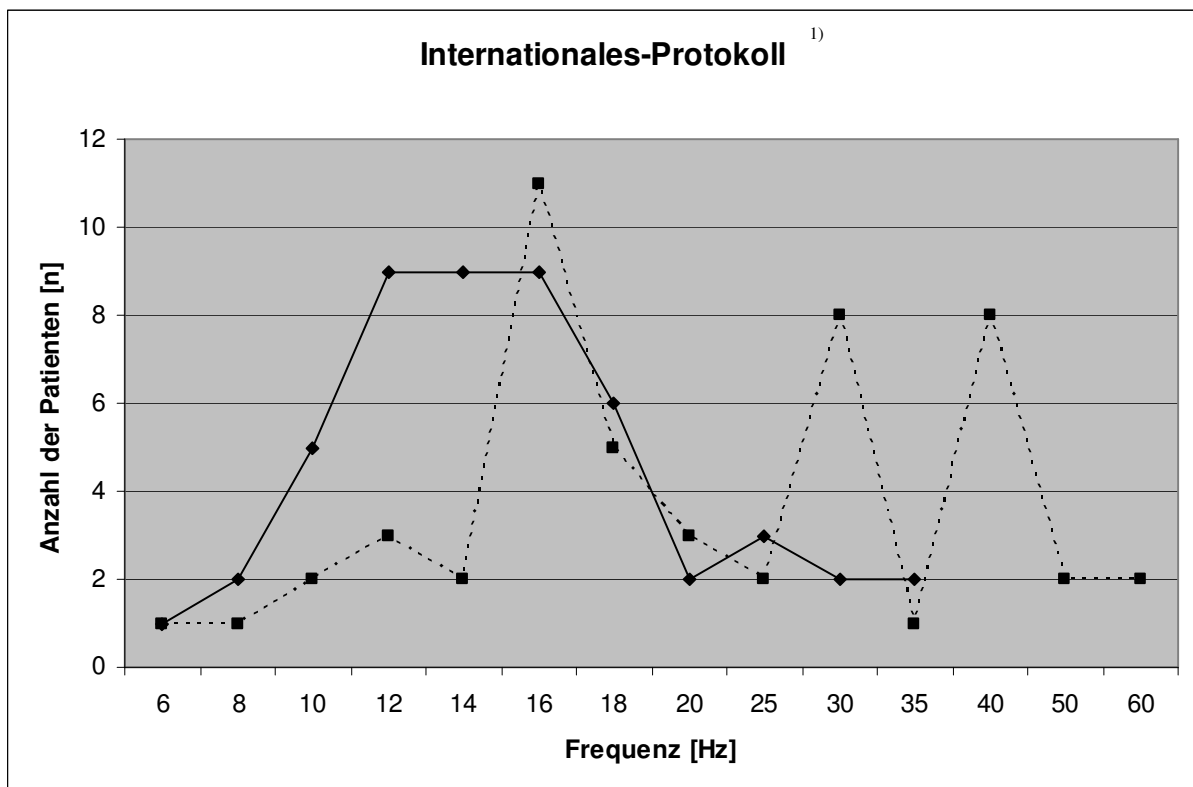


Abbildung 3: Frequenzanalyse des Internationalen Protokolls (durchgehende Linie: niedrigste Frequenzen der Fotosensibilität, gestrichelte Linie: höchste Frequenzen der Fotosensibilität)

¹⁾ Bei der Ermittlung der Stimulationsfrequenzen, die für die Fotosensibilität im EEG verantwortlich ist, wurden bei den meisten Patienten mehrere Frequenzen gemessen. Daher wurden zwei Datenreihen erstellt. Die erste Datenreihe berücksichtigt die niedrigsten, eine PPR induzierenden Frequenzen (durchgehende Linie). Die zweite Datenreihe berücksichtigt die höchsten, eine PPR induzierenden Frequenzen (gestrichelte Linie). Die zwischen diesen beiden Werten liegenden, PPR induzierenden Stimulationsfrequenzen wurden nicht mit einbezogen.

Frequenz [Hz]	Anzahl der Patienten [n]
5	6
10	19
12	12
15	14
20	4
25	6
	61

Tabelle 9: PPR bei der jeweils niedrigsten Stimulationsfrequenz im Kieler Protokoll

Frequenz [Hz]	Anzahl der Patienten [n]
5	2
10	6
12	10
15	15
20	8
25	14
30	4
35	1
50	1
	61

Tabelle 10: PPR bei der jeweils höchsten Stimulationsfrequenz im Kieler Protokoll

Im Kieler Protokoll gibt es im Vergleich zum Internationalen Protokoll einige Sonderstimulationsformen: Stimulation mit irregulären Frequenzen, Stimulation mit Hochregulierung der Frequenzen und Stimulation mit Herunterregulierung der Frequenzen (siehe Tabelle 11). 20 Patienten zeigten nur bei einer Fotostimulation mit irregulären Frequenzen und 2 Patienten nur beim Hochregulieren der Frequenzen eine Fotosensibilität im EEG. Bei 55 Patienten zeigte sich unter anderem bei der Fotostimulation mit irregulären Frequenzen eine Fotosensibilität. Bei ca. 23 Patienten zeigte sich unter anderem bei der Fotostimulation mit Hochregulierung der Frequenzen und bei ca. 10 Patienten unter anderem bei der Fotostimulation mit Herunterregulierung der Frequenzen eine Fotosensibilität im EEG.

Fotostimulationsart	Anzahl der fotosensiblen Patienten [n]
nur mit irregulären Frequenzen ¹⁾	20
nur Hochregulierung der Frequenzen ²⁾	2
u.a. mit irregulären Frequenzen ³⁾	55
u.a. mit Hochregulierung der Frequenzen ⁴⁾	23
u.a. mit Herunterregulierung der Frequenzen ⁵⁾	10
	110

Tabelle 11: Sonderstimulationsformen im Kieler Protokoll

Im Internationalen Protokoll wurden insgesamt 51 Patienten in die Auswertung mit einbezogen. 32 Patienten zeigten im Internationalen Protokoll keine Fotosensibilität und tauchen dementsprechend nicht in der Statistik auf (siehe Tabellen 12 und 13).

Frequenz [Hz]	Anzahl der Patienten [n]
4	1
6	2
8	5
10	9
12	9
14	9
16	6
18	2
20	3
25	2
30	2
35	1
	51

Tabelle 12: PPR bei der jeweils niedrigsten Stimulationsfrequenz im Internationalen Protokoll

¹⁾ Hier zeigte sich nur bei irregulären Frequenzen eine Fotosensibilität

²⁾ Hier zeigte sich nur bei Hochregulierung der Frequenzen eine Fotosensibilität

³⁾ Hier zeigte sich unter anderem bei irregulären Frequenzen eine Fotosensibilität

⁴⁾ Hier zeigte sich unter anderem bei Hochregulierung der Frequenzen eine Fotosensibilität

⁵⁾ Hier zeigte sich unter anderem bei Herunterregulierung der Frequenzen eine Fotosensibilität

Frequenz [Hz]	Anzahl der Patienten [n]
6	1
8	1
10	2
12	3
14	2
16	11
18	5
20	3
25	2
30	8
35	1
40	8
50	2
60	2
	51

Tabelle 13: PPR bei der jeweils höchsten Stimulationsfrequenz im Kieler Protokoll

Einige Fotostimulationen mussten aufgrund einer Generalisation der Fotosensibilität im EEG abgebrochen werden. Das Kieler Protokoll musste in 11 Fällen, das Internationale Protokoll in 2 Fällen abgebrochen werden. In insgesamt 5 Fällen mussten beide Protokolle abgebrochen werden (siehe Tabellen 14 und 15).

Der Frequenzbereich, in der das Kieler Protokoll abgebrochen werden musste, bewegte sich zwischen 10 und 30 Hz, sowie die hochregulierenden und irregulären Frequenzen. Im Internationalen Protokoll bewegte sich der Frequenzbereich zwischen 6 und 50 Hz.

<u>Kieler Protokoll</u>		<u>Internationales Protokoll</u>	
Frequenz [Hz]	Abbrüche [n]	Frequenz [Hz]	Abbrüche [n]
hochregulierend	3	6	1
10	3	10	1
12	1	16	2
15	2	25	2
20	2	50	1
30	2		7
irregulär	4		
	17		

Tabellen 14 und 15: Fotostimulationsabbruch bei der jeweiligen Frequenz im Kieler und Internationalen Protokoll

4. Diskussion

4.1 Ist das Kieler Protokoll provokativer zur Auslösung einer Fotosensibilität im EEG als das Internationale Protokoll?

Die vorliegende Studie vergleicht zwei Protokolle der intermittierenden Fotostimulation bezüglich ihrer Provokationsstärke zur Auslösung einer Fotosensibilität im EEG. Dieser Vergleich ist aus methodischen Gründen notwendig und darüber hinaus zur Klärung der Bedingungen wichtig, wie Fotosensibilität von den Reizbedingungen abhängt.

Zu diesem Zweck wurden die Kinder und Jugendlichen, die eine klinische Indikation für ein EEG hatten, nach einer Randomisierung mit beiden Protokollen der intermittierenden Fotostimulation unterzogen. Anhand einer Liste (siehe Anhang) wurden die Patienten eingetragen und die verschiedenen Ergebnisse dokumentiert. Die Dokumentation beinhaltet neben Namen und Geburtsdatum ein Vermerk, ob die Patienten fotosensibel auf die Fotostimulation reagiert haben und für welches Protokoll es zutraf. Somit war ein einfacher Vergleich der ermittelten Daten möglich.

In der experimentellen Phase wurde zwischen den beiden Stimulationsverfahren ein Intervall von 5 Minuten eingehalten, um eine gegenseitige Triggerung der beiden Verfahren zu verhindern und somit einer Verfälschung der Ergebnisse entgegenzuwirken. Die Reihenfolge der Protokolle, abhängig vom Geburtsjahr der Patienten, wurde jeden Monat getauscht. Dieses sollte eine Störung der Ergebnisse durch äußere Einflussfaktoren, z.B. die Reihenfolge des Protokolls als Quelle größerer oder geringerer Fotosensibilität, ausschließen.

Die vorliegenden Ergebnisse sind eindeutig: In keinem einzigen Fall hat das Internationale Protokoll eine höhere Provokationsstärke zur Auslösung einer Fotosensibilität im EEG als das Kieler Protokoll ($p=0,000003$). In ungefähr der Hälfte der Fälle (46 von 83) besitzt das Kieler Protokoll eine höhere Provokationsstärke als das Internationale Protokoll. Bei den restlichen Patienten (37 von 83) sind beide Protokolle hinsichtlich der Auslösung einer Fotosensibilität (siehe Tabelle 10) identisch provokativ. Auffällig ist zudem, dass in einigen Fällen eine deutliche Diskrepanz der Fotosensibilitäts-Grade zwischen beiden Protokollen zu verzeichnen ist: Bei acht Patienten konnte im Internationalen Protokoll ein Fotosensibilitäts-Grad von 0° bzw. 1° ermittelt werden, im Kieler Protokoll dagegen bei denselben 3° . Bei zwölf Patienten konnte im Internationalen Protokoll ein Fotosensibilitäts-Grad von $0^\circ, 1^\circ$ bzw. 2° ermittelt werden, im Kieler Protokoll dagegen bei denselben Patienten 4° . Bei den vorgenannten Fällen sind demnach große Unterschiede in der Provokationsstärke zwischen beiden Stimulationsprotokollen zu verzeichnen und die zeigen, dass das Kieler Protokoll eine deutlich höhere Provokationsstärke aufweist als das Internationale Protokoll.

Doch was sind die Gründe für die höhere Provokationsstärke des Kieler Protokolls? Ein wesentlicher Faktor sind die intermittierenden Pausen zwischen den einzelnen Frequenzen im Internationalen Protokoll. Wahrscheinlich wurde dadurch das Exzitationsniveau im okzipitalen Lappen des Gehirns gesenkt. Die daraufhin folgende Stimulation konnte dann nicht mehr auf die zuvor vorhandene Exzitation aufbauen und zusätzliche Exzitation bewirken. Nach Kasteleijn-Nolst Trenité [29] soll unbedingt das Auftreten eines epileptischen Anfalls im EEG-Labor verhindert werden. Die Folge dieser Sorge ist, dass ein Fotosensibilitätsgrad nicht effektiv ermittelt werden kann.

Die Fotosensibilität unterliegt einer geschlechtsspezifischen Abhängigkeit. In der Literatur wird das Verhältnis zwischen Knaben und Mädchen als 1,5-2,0 angegeben [5; 12; 20; 21]. In der vorliegenden Studie konnte ein ähnliches Ergebnis ermittelt und somit die Angaben in der Literatur bestätigt werden. Das Geschlechtsverhältnis der Fotosensibilität zwischen Knaben und Mädchen beträgt in der vorliegenden Arbeit 2,6 ($p < 0,001$).

4.2 Jahreszeitliche Abhängigkeit der Fotosensibilität

Um äußere Einflussfaktoren soweit wie möglich zu minimieren, wurde die Reihenfolge der beiden Stimulationsprotokolle nach jedem Monat getauscht. Welches Protokoll zuerst angewendet wurde, konnte nach einer zufälligen Randomisierung entschieden werden (siehe 2.2.1 Randomisierung). Hier wurde als Entscheidungsfaktor das Geburtsjahr der Patienten gewählt. Es lässt sich eine jahreszeitliche Abhängigkeit der Fotosensibilität erkennen ($p = 0,0005$). Nach Quirk et al. [23] und Doose et al. [34] unterliegt die Fotosensibilität keiner jahreszeitlichen Abhängigkeit. Obeid et al. [28] konnte in seiner Studie zeigen, dass Umweltfaktoren wie die Sonnenstrahlung die Fotosensibilität nicht beeinflusst. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, dass in den Monaten Dezember (29,4%), Januar (29,8%) und Februar (23,3%) die Inzidenz der Fotosensibilität besonders hoch ist und im ganzjährigen Vergleich eine Spitze aufweist. Der Jahresdurchschnittswert der Fotosensibilität beträgt 18,2%. Somit unterliegt die in dieser Studie gemessene Fotosensibilität einer jahreszeitlichen Abhängigkeit. Eine Abhängigkeit der Sonnenstrahlung konnte nicht gezeigt werden. Die Inzidenz der Fotosensibilität fällt in den Sommermonaten im Vergleich zu den Wintermonaten eher gering aus.

4.3 Ermittlung des subjektiven angenehmeren Befindens während der Fotostimulation

Um zusätzlich eine subjektive Meinung der Patienten über die Stimulationsprotokolle zu gewinnen, wurden einige Patienten direkt nach den beiden Protokollen formlos gefragt, welcher von beiden angenehmer war. Auch dieses Ergebnis ist eindeutig: Die meisten Patienten fanden das Kieler Protokoll angenehmer: Insgesamt 71% der Befragten gaben an, dass das Kieler Protokoll angenehmer war als das Internationale Protokoll. Nur 29% der Befragten fanden das Internationale Protokoll angenehmer als das Kieler Protokoll ($p=0,00004$).

Der Grund für dieses Ergebnis wurde von den Befragten Patienten angegeben: Durch die intermittierenden Pausen zwischen den einzelnen Frequenzen während der gesamten Stimulation war das Internationale Protokoll weniger angenehm als das Kieler Protokoll. Denn dies führte dazu, dass die Patienten immer wieder neu stimuliert wurden, wobei im Kieler Protokoll die Patienten sozusagen in einem Durchgang stimuliert wurden. Genau das Gegenteil gaben die Patienten als Grund an, die das Internationale Protokoll angenehmer empfanden: Die Pausen erleichtern die Prozedur und ermöglichen so einen angenehmeren Ablauf. Im Großen und Ganzen sprechen die Zahlen für das Kieler Protokoll als die angenehmere Prozedur im Vergleich zum Internationalen Protokoll.

4.4 Fotostimulation mit einem Abstand von 30 cm zwischen Stimulationslampe und Nasion in beiden Protokollen

Einige Patienten, die schon mit beiden Protokollen stimuliert wurden, wurden zusätzlich nach einem veränderten Verfahren stimuliert. Bei diesem Verfahren betrug die Entfernung zwischen Nasion und Stimulationslampe 30 cm, also die Entfernung, die im Internationalen Protokoll angewendet wurde. Dieses Verfahren wurde durchgeführt, um die gleichen technischen Bedingungen zu ermöglichen, wie im Internationalen Protokoll. Dadurch soll eine bessere Vergleichbarkeit geschaffen werden, die signifikante Ergebnisse liefern soll. Der Verlauf der Stimulation entsprach genau den Anforderungen, die schon bei den restlichen Stimulationen durchgeführt wurden (siehe Methoden).

Auffällig bei den Ergebnissen ist, dass trotz größeren Abstandes im Kieler Protokoll, also bei den gleichen Bedingungen, das Internationale Protokoll in keinem einzigen Fall eine höhere Provokationsstärke besaß, als das Kieler Protokoll (siehe Tabelle 8).

Von 12 Stimulationen nach dem traditionellen Verfahren waren in vier Fällen das Kieler Protokoll provokativer als das Internationale Protokoll. In acht Fällen waren beide Protokolle gleich provokativ ($p=0,17$).

Nach dem veränderten Verfahren ergaben sich ähnliche Ergebnisse: Von den 12 Fotostimulationen waren in sechs Fällen das Kieler Protokoll provokativer als das Internationale Protokoll. In weiteren sechs Fällen waren beide Protokolle gleich provokativ ($p=0,14$).

Die Statistik zeigt jedoch, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Stimulationsprotokollen gibt. In der Tat weichen die Fotosensibilitätsgrade nicht weit voneinander ab. Trotzdem zeigen die Ergebnisse, dass in keinem einzigen Fall das Internationale Protokoll eine höhere provokative Stärke im Vergleich zum Kieler Protokoll zur Auslösung einer Fotosensibilität im EEG hat. Die Ergebnisse zeigen auch, dass der veränderte Abstand zu keiner wesentlichen Veränderung der Fotosensibilitätsgrade führte. Der nicht signifikante Unterschied ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass die Patientenzahl (12) zu klein ist, um signifikante Unterschiede auch statistisch zu belegen. Es müsste also ein größeres Patientenkollektiv eingeschlossen werden, um die mögliche Signifikanz eines Unterschiedes zu bestätigen.

Bei näherer Betrachtung sind nur einige leichte Veränderungen im Fotosensibilitätsgrad zu beobachten. Bei insgesamt sechs Patienten ist eine Veränderung im Kieler Protokoll zu beobachten (siehe Tabelle 8)

Bei Betrachtung des Internationalen Protokolls stellt sich jedoch trotz gleicher Durchführung der Protokolle ein Unterschied heraus. Bei insgesamt fünf Patienten konnte ein Unterschied festgestellt werden (siehe Tabelle 8)

Diese Veränderungen in den verschiedenen Durchgängen bei beiden Protokollen zeigen, dass diese Veränderungen keineswegs ein Ausdruck von Qualitätsverlust der Protokolle sind. Es zeigt eher, dass die Fotosensibilität anderen, z.B. tageszeitlichen und jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen ist. Denn anders ist es nicht zu erklären, dass dasselbe Protokoll mit derselben Durchführung zwei Verschiedene Ergebnisse aufweist.

Im Großen und Ganzen bleibt die Tatsache jedoch bestehen, dass das Internationale Protokoll in beiden Durchführungen in keinem Fall eine höhere Provokationsstärke zur Auslösung einer Fotosensibilität im EEG aufweist, als das Kieler Protokoll. Das Kieler Protokoll besitzt auch bei diesem Verfahren eine höhere Provokationsstärke als das Internationale Protokoll.

4.5 Analyse der Frequenzen zu den Protokollen der intermittierenden Fotostimulation

Im Rahmen dieser Studie wurde bei den fotosensiblen Patienten, die nach dem Kieler und dem

Internationalen Protokoll fotostimuliert wurden, ermittelt, bei welcher Frequenz die Patienten eine PPR im EEG gezeigt haben. Diese Frequenzen wurden bei allen 83 fotosensiblen Patienten gemessen (Tabelle 11-14).

Die meisten Patienten zeigten bei mehreren Frequenzen eine Fotosensibilität im EEG. Da es nicht möglich ist alle Frequenzen anhand einer Graphik zu präsentieren wurde in dieser Studie bewusst nur auf zwei Frequenzen eingegangen, und zwar nur bei den Patienten, die bei mehr als nur einer Frequenz eine Fotosensibilität im EEG gezeigt haben. Daher sind in die Auswertung zwei Datenreihen eingeflossen. Die erste Datenreihe befasst die Frequenzen, die am niedrigsten waren, um noch eine Fotosensibilität im EEG zu evozieren. Die zweite Datenreihe befasst die Frequenzen, die am höchsten waren, um noch eine Fotosensibilität im EEG zu evozieren. Somit ist es möglich zum einen die niedrigsten Frequenzen und zum anderen die höchsten Frequenzen zur Evozierung einer Fotosensibilität im EEG durch das Kieler Protokoll und das Internationale Protokoll miteinander zu vergleichen (Abbildung 2 und 3).

Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist es auffällig, dass die niedrigsten Frequenzen im Vergleich mit den beiden Fotostimulationsprotokollen zwar ähnliche Maxima bei der Evozierung einer Fotosensibilität aufweisen, die Patientenzahl in diesen Maxima jedoch völlig verschieden ist. Im Kieler Protokoll lagen die Maxima bei 10, 12 und 15 Hz und im Internationalen Protokoll bei 12, 14 und 16 Hz. Bei genauerer Betrachtung ist die Patientenanzahl dieser Maxima in beiden Protokollen verschieden: 19 Patienten waren im Kieler Protokoll bei 10 Hz, 12 Patienten bei 12 Hz und 14 Patienten bei 15 Hz fotosensibel, insgesamt 45 Patienten. Im Internationalen Protokoll stellte sich eine andere Verteilung dar: 9 Patienten waren jeweils bei 12, 14 und 16 Hz fotosensibel, insgesamt also 27 Patienten. Es lässt sich festhalten, dass trotz ähnlicher Frequenzen der beiden Protokolle die Fotostimulation im Internationalen Protokoll nicht ganz so effektiv war wie im Kieler Protokoll, denn die absolute Patientenzahl ist im Internationalen Protokoll deutlich geringer (45:27).

Bei Betrachtung der Fotosensibilität mit den höchsten Frequenzen liegt ein ähnliches Bild vor: Die Maxima zur Evozierung einer Fotosensibilität lag im Kieler Protokoll bei 15 und 25 Hz. Im Internationalen Protokoll lagen die Maxima bei 16, 30 und 40 Hz. Auch hier lässt sich ein Unterschied in der absoluten Patientenanzahl bei den verschiedenen Maxima feststellen:

Während im Kieler Protokoll bei 15 Hz 15 Patienten und bei 25 Hz 14 Patienten eine Fotosensibilität zeigten, waren im Internationalen Protokoll bei 16 Hz 11 Patienten, bei 30 Hz 8 Patienten und bei 40 Hz ebenfalls 8 Patienten fotosensibel. Trotz ähnlicher Frequenzen zeigen sich Unterschiede in der Patientenanzahl. Im Kieler Protokoll lagen insgesamt 29 Patienten im Maximalbereich und im Internationalen Protokoll lagen 27 Patienten im Maximalbereich. Dadurch, dass das Internationale Protokoll ein Maximum mehr aufweist (3) als das Kieler Protokoll (2), liegt die Patientenanzahl dichter beieinander, als bei den Daten mit den niedrigsten Frequenzen (29:27).

Es lässt sich mit Sicherheit sagen, dass das Kieler Protokoll bei ähnlichen Frequenzen eine höhere provokative Stärke zur Evozierung der Fotosensibilität im EEG aufweist als das Internationale Protokoll. Hier schwächere Stimulationskraft des Internationalen Protokolls könnte durch die intermittierenden Pausen zwischen den einzelnen Frequenzen erklärbar sein.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie vergleicht zwei Protokolle der intermittierenden Fotostimulation, das Kieler Protokoll nach Doose und das Internationale Protokoll nach Kasteleijn-Nolst Trenité. Es soll ermittelt werden, welches von beiden Protokollen eine höhere Provokationsstärke zur Evozierung einer Fotosensibilität im EEG besitzt. Dieser Vergleich ist notwendig, um unterschiedliche Ergebnisse bei Fotosensibilitätsuntersuchungen in der Literatur besser zu verstehen. Zu diesem Zweck wurden 764 Kinder und Jugendliche, die eine Indikation für eine Fotostimulation bekommen haben, im EEG-Labor der Abteilung für Neuropädiatrie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein von 06 / 2007 bis 05 / 2008 fotostimuliert. Nach einer Randomisierung, die sich nach dem Geburtsjahr der Patienten richtete, wurde bei jeder Fotostimulation eine bestimmte Reihenfolge eingehalten (erst Internationales, dann Kieler Protokoll oder umgekehrt). Diese Reihenfolge wurde zusätzlich jeden Monat nochmals getauscht, um die Reihenfolge als Einflussfaktor zu minimieren oder sogar ganz auszuschließen. Während der Stimulation wurde zwischen beiden Protokollen eine Pause von 5 Minuten eingehalten, damit Effekte des vorher angewendeten Protokolls auf das nachfolgende minimiert werden.

Da im Kieler Protokoll der Abstand zwischen Nasion und Stimulationslampe ungefähr 20 cm und im Internationalen Protokoll 30 cm beträgt, wurde bei einer Untergruppe des Patientenkollektivs der Abstand im Kieler Protokoll auf 30 cm verlängert. Es wurden insgesamt 12 Patienten in dieses Teilexperiment einbezogen. Eine Voraussetzung war allerdings, dass diese 12 Patienten schon einmal mit beiden Protokollen stimuliert wurden, um beide Ergebnisse miteinander vergleichen zu können. Hierdurch wurde der technische Aufbau dem Internationalen Protokoll angeglichen und ermöglichte somit einen signifikanten Vergleich. Einige Kinder und Jugendliche wurden zusätzlich gefragt, welcher von beiden Protokollen als angenehmer empfunden wurde. Zu diesem Zweck wurden 103 Patienten befragt. Durch diese Frage soll beantwortet werden, ob Unterschiede im subjektiven Empfinden bezüglich eines angenehmeren Gefühls zwischen beiden Protokollen bestehen.

Zusätzlich wurde die Inzidenz der Fotosensibilität für jeden einzelnen Monat ermittelt, um zu prüfen, ob die Fotosensibilität einer jahreszeitlichen Abhängigkeit unterliegt.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass das Kieler Protokoll eine höhere Provokationsstärke zur Auslösung einer Fotosensibilität besitzt als das Internationale Protokoll. Aus allen fotostimulierten Patienten gingen 83 fotosensible Patienten hervor: In 46 Fällen (55,4%) war das Kieler Protokoll provokativer zur Auslösung einer Fotosensibilität im

EEG als das Internationale Protokoll. Das Internationale Protokoll konnte in keinem einzigen Fall eine höhere Provokationsstärke aufweisen als das Kieler Protokoll. In 37 Fällen (44,6%) zeigten beide Protokolle dieselbe Provokationsstärke auf ($p=0,000003$). Bei genauerer Betrachtung der Stimulationsfrequenzen, die für die Fotosensibilität der Patienten ausschlaggebend sind, konnte festgestellt werden, dass das Kieler Protokoll bei ähnlichen Frequenzen eine höhere provokative Stärke zur Evozierung der Fotosensibilität im EEG aufweist als das Internationale Protokoll. Ein wesentlicher Faktor, warum das Internationale Protokoll eine niedrigere Provokationsstärke aufweist, sind offenbar die intermittierenden Pausen zwischen den einzelnen Frequenzen im Internationalen Protokoll. Dies führt vermutlich dazu, dass die globale Aktivität im okzipitalen Lappen des Gehirns wieder nach stimulationsbedingter Erregung absinkt. Die darauf folgende Stimulation kann dann nicht mehr auf der schon aufgebauten Exzitation aufbauen. Das Kieler Protokoll dagegen bewirkt eine maximale Exzitation der Zellverbände im okzipitalen Lappen des Gehirns.

Das Experiment mit der 30 cm (statt 20 cm) Distanz zwischen Nasion und Fotostimulator bei ansonsten unverändertem Kieler Protokoll zeigt, dass trotz der an das Internationale Protokoll angeglichenen Distanz das Kieler Protokoll eine höhere Provokationsstärke aufweist als das Internationale Protokoll. Von 12 Stimulationen nach dem traditionellen Verfahren war in vier Fällen das Kieler Protokoll provokativer als das Internationale Protokoll. Nach dem veränderten Verfahren war das Kieler Protokoll sogar in sechs von 12 Fällen provokativer als das Internationale Protokoll. In keinem einzigen Fall war das Internationale Protokoll provokativer. Durch das offenbar zu geringe Patientenkollektiv, ergab sich ein zu hoher p-Wert ($p=0,17$ für das traditionelle und $p=0,13$ für das veränderte Verfahren).

Zu der Frage, welches von beiden Protokollen subjektiv angenehmer war, ergab sich folgendes Ergebnis: Insgesamt 71% der Befragten gaben an, dass das Kieler Protokoll angenehmer war als das Internationale Protokoll, 29% der Befragten fanden das Internationale Protokoll angenehmer als Kieler Protokoll ($p=0,00004$). Offenbar werden die Unterbrechungen bei der Fotostimulation nicht als angenehm empfunden. Die Messung der Monatsinzidenz der Fotosensibilität ergab, dass in den Monaten Dezember (29,4%), Januar (29,8%) und Februar (23,3%) die Inzidenz besonders hoch ist und im ganzjährlichen Vergleich (18,2%) eine Spitze aufweist. Somit unterliegt die in dieser Studie gemessene Fotosensibilität einer jahreszeitlichen Abhängigkeit ($p=0,0005$).

Die vorliegende Studie zeigt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Protokollen besteht und dass das Kieler Protokoll eine höhere Provokationsstärke zur Auslösung einer Fotosensibilität im EEG besitzt als das Internationale Protokoll ($p<0,001$).

6. Literaturverzeichnis

1. Schneble, H.: Heillos, heilig, heilbar - Die Geschichte der Epilepsie von den Anfängen bis heute; de Gruyter. Berlin 2003; 34-49.
2. Apuleius: Verteidigungsrede oder über die Magie (*Apologia pro se de magia*), lat. und dt. hg. von v. R. Helm (Schriften und Quellen der Welten, hg. vom Zentralinstitut für Alte Geschichte und Archäologie der Akademie der Wissenschaften der DDR, Bd. 36). Berlin 1977.
3. Pollak, K.: Die Heilkunde der Antike. Düsseldorf 1969.
4. Livingston, S. Comments on the study of light-induced epilepsy in children. *Am J Dis Childr* 1952; 83:409.
5. Harding GFA, Harding PF. Televised material and photosensitive epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 4):65-9.
6. Takahashi T., Photosensitive epilepsy: EEG diagnosis by low luminance visual stimuli and preventive measures. 2002.
7. Takahashi T, Tsukahara Y. Pocket Monster incident and low luminance visual stimuli: Special reference to deep red flicker stimulation. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40:631-7.
8. Bickford RG, Sem-Jacobsen CW, White PT, Daly D. Some observations on the mechanism of photic and photo-Metrazol activation. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1952; 4:275-282.
9. Newmark ME, Penry JK. Photosensitivity and epilepsy: A review. New York: Raven Press, 1979.
10. Fisher RS, Harding G, Erba G, Barkley GL, Wilkins A. Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. 2004.
11. Wieser HG. Epilepsien mit spezieller Anfallsauslösung (Reflexepilepsien). In: Fröscher W, Vasella F, Hufnagel A. Die Epilepsien. Schattauer 2004; 2:223-229.
12. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA. Photosensitivity in epilepsy: electrophysiological and clinical correlates. *Acta Neurol Scand* 80 1989 (Suppl 125):1-149.
13. Wolf P, Gooses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:1386-91.
14. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani S. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord* 2008; 10(2): 136-43.
15. Brandt H, Brand S, Vollmond K. EEG response to photic stimulation in 120 normal children. *Epilepsia* 1961; 2:313-7.

16. Dose H, Gerken H. On the genetics of EEG-anomalies in childhood, IV. Photoconvulsive reaction. *Neuropädiatrie* 1973; 4:162-71.
17. Dose H, Baier WK. Genetic factors in epilepsies with primary generalized minor seizures. *Neuropediatrics* 1987; 18 (Suppl 1):1-64.
18. Dose H, Waltz S. Photosensitivity: Genetics and clinical significance. *Neuropediatrics* 1993; 24:249-55.
19. Scollo-Lavizzari G. Prognostic significance of epileptiform discharges in the EEG of nonepileptic subjects during photic stimulation [abstract]. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971; 31-174.
20. Jeavons PM, Bishop A, Harding GF. The prognosis of photosensitivity. *Epilepsia* 1986; 27:569-75.
21. Harding GFA, Jeavons PM. Photosensitive epilepsy: Clinics in developmental medicine, No.133, New Edition. London: Mac Keith Press, 1994.
22. Quirk JA, Fish DR, Smith SJ, Sander JW, Shorvon SD, Allen PJ. First seizures associated with playing electronic screen games: a community-based study in Great Britain. *Ann Neurol* 1995; 37:733-7.
23. Quirk JA, Fish DR, Smith SJ, Sander JW, Shorvon SD, Allen PJ. Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95:260-7.
24. Waltz S, Stephani U. Inheritance of photosensitivity. *Neuropediatrics* 2000; 31:82-5.
25. Stephani U, Tauer U, Koelman B, Pinto D, Neubauer BA, Lindhout D. Genetics of photosensitivity (photoparoxysmal response): A review. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 1):19-23.
26. Dose H. Genetic traits in the pathogenesis of the epilepsies. *J Epilepsy*, Vol 10, No.3, 1997; 102.
27. De Graaf AS, van Wyk Kotze TJ, Claassen DA. Photoparoxysmal responses in the electroencephalograms of some ethnic groups of the Cape Peninsula. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 50:275-81.
28. Obeid T, Daif AK, Waheed G, Yaqub B, Panayiotopoulos CP, Tahan AR, Shamena A. Photosensitive epilepsies and photoconvulsive responses in Arabs. *Epilepsia* 1991; 32:77-81.
29. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Binnie CD, Harding GFA, Wilkins A, Covanis T, Eeg-Olofsson O, Goosens L, Henriksen O, Krämer G, Leyten F, da Silva LFH, da Silva MA, Naquet R, Oedersen B, Ricci S, Rubboli G, Spekrijse H, Waltz S. Medical technology

- assessment photic stimulation-Standardization of screening methods. *Neurophysiol Clin* 1999; 29:318-24.
30. Panayiotopoulos CP. Effectiveness of photic stimulation on various eye-states in photosensitive epilepsy. *J Neurol Sci* 1974; 23:165-173.
 31. Medina C, Leston J. Photosensitive epilepsy: electrophysiological aspects. *Medicina* 1990; 50:9-15.
 32. Leijten FSS, Dekher E, Spekrijse H, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, van Emde Boas W. Light diffusion in photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106:387-91.
 33. Scollo-Lavizzari G, Scollo-Lavizzari GR. Sleep, sleep deprivation, photosensitivity and epilepsy. *Eur Neurol* 1974; 11:1-21.
 34. Dose H, Gerken H, Hiehn-Völpel KF, Völzke E. Genetics of photosensitive epilepsy. *Neuropädiatrie* Vol.1, No.1, 1969:56-63.
 35. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, van der Beld G, Heynderickx I, Groen P. Visual stimuli in daily life. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 1):2-6.
 36. Meldrum BS, Wilkins AJ. Photosensitive epilepsy: integration of pharmacological and psychophysical evidence. In: Schatzkran P and Wheal H (eds.), *Electrophysiology of epilepsy*. London: Academic Press, 1984:51-77.
 37. Quesney LF, Reader TA. Role of dopamine in generalized photosensitive epilepsy: electroencephalographic and biochemical aspects. In: Avoli M, Gloor P, Kostopoulos G, Naquet R. (eds.). *Generalized epilepsies: neurobiological approaches*. Boston, Basel, Berlin: Birkhäuser, 1990:298-313.
 38. Siniatchkin M, Groppa S, Jerosch B, Muhle H, Kurth C, Shepherd AJ, Siebner H, Stephani U. Spreading photoparoxysmal EEG response is associated with an abnormal cortical excitability pattern. *Brain* 2007; 130: 78-87.
 39. Fisher-Williams M, Ponset M, Riche D, Naquet R. Light induced epilepsy in the baboon, *Papio papio*: cortical and depth recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968; 25:557-569.
 40. Naquet R, Menini C, Riche D, Silva-Barsat C, Valin A. Photic epilepsy problems raised in man and animals. *Hal J Neurol Sci* 1987; 8:437-47.
 41. Matsuoka H. Seizure generation mechanisms in reflex epilepsy. *Jpn J PsychiatryNeurol* 1990; 44:317-20.

42. Chiappa KH, Hill RA, Huang-Hellinger F, Jenkins BG. Photosensitive epilepsy studied by functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 4):3-7.
43. Hill RA, Chiappa KH, Huang-Hellinger F, Jenkins BG. Hemodynamic and metabolic aspects of photosensitive epilepsy revealed by functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 7):912-920.
44. Da Silva EA, Muvler RA, Chugani DC, Shah J, Shah A, Watson C, Chugani HT. Brain activation during intermittent photic stimulation: a [^{15}O]-water PET study on photosensitive epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 4):17-22.
45. Waltz S, Christen HJ, Dose H. The different patterns of the photoparoxysmal response: a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 83:138-4.
46. Zifkin BG, Inoue Y. Visual reflex seizures induced by complex stimuli. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 1):27-29.
47. Honda Y. Photo epilepsy evoked by square-wave pulses. Report of the case studied by changing stimulus intensity and duration. *Journal Pediatric Ophthalmology* 1977; 14:309-315.
48. Ricci S, Vigeveno F. The effect of video-game software in Video-Game Epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 4):31-7.
49. Bruhn K, Kronisch S, Waltz S, Stephani U. Screen sensitivity in photosensitive children and adolescents: patient-dependant and stimulus-dependant factors. *Epileptic Disord* 2007; 9(1): 57-64.
50. Jeavons PM, Harding GF. Photosensitive Epilepsy: A review and a study of 460 patients. Clinics in developmental medicine, No.56. London: William Heinemann Medical Books Ltd., 1975.
51. Hiachikawa Y, Yamamoto J, Furuya E, Yamada Y, Miyazakia Y, Kanekoz E. Photosensitive epilepsy: relationships between the visual evoked responses and the epileptiform discharges induced by intermittent photic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967; 23:320-334.
52. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9:108-111.
53. Carterette EC, Symmes D. Color as an experimental variable in photic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952; 4:289-96.

7. Anhang

7.1 Abbildungen

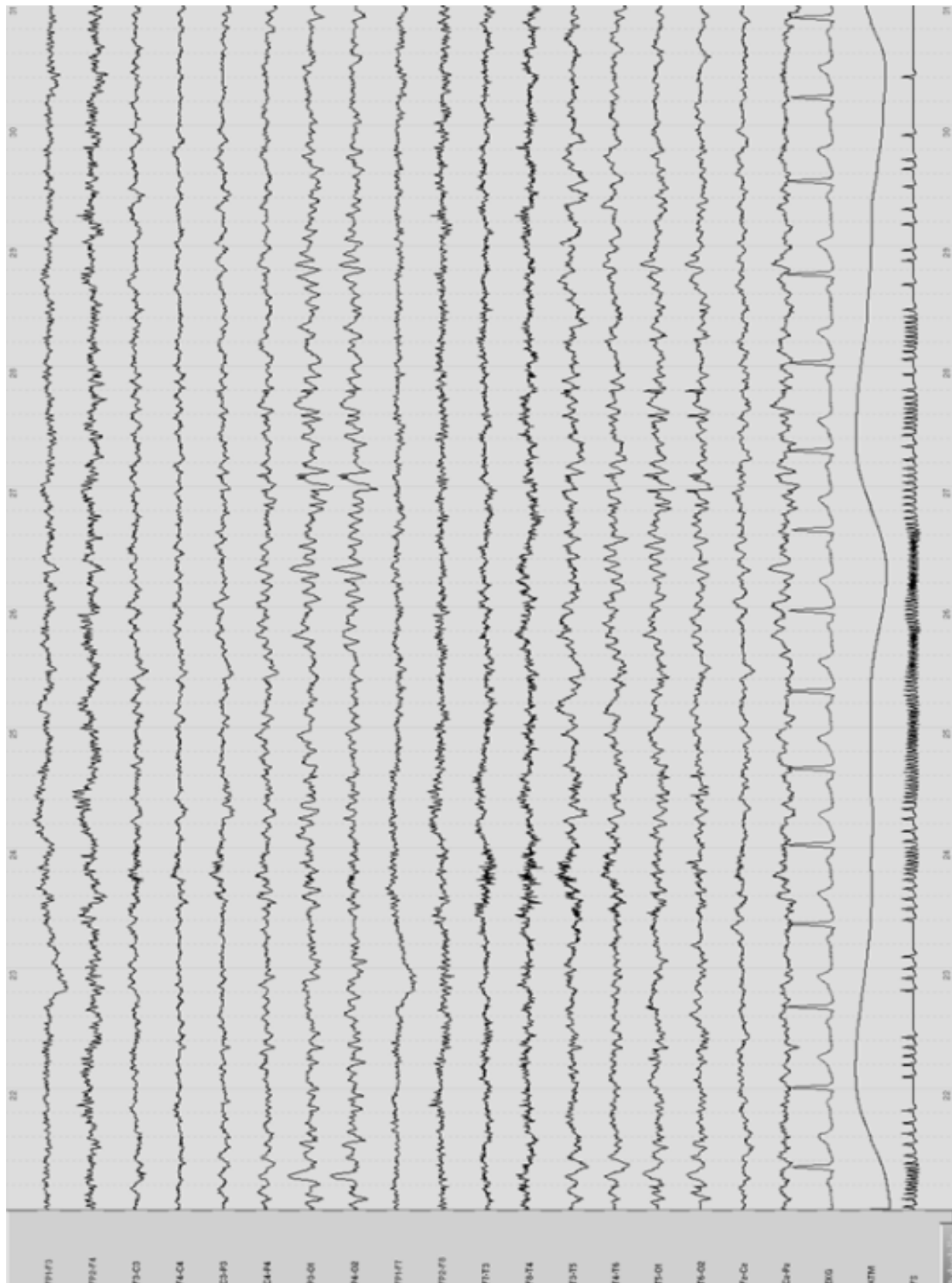


Abbildung 4: Fotosensibilität Grad 1°

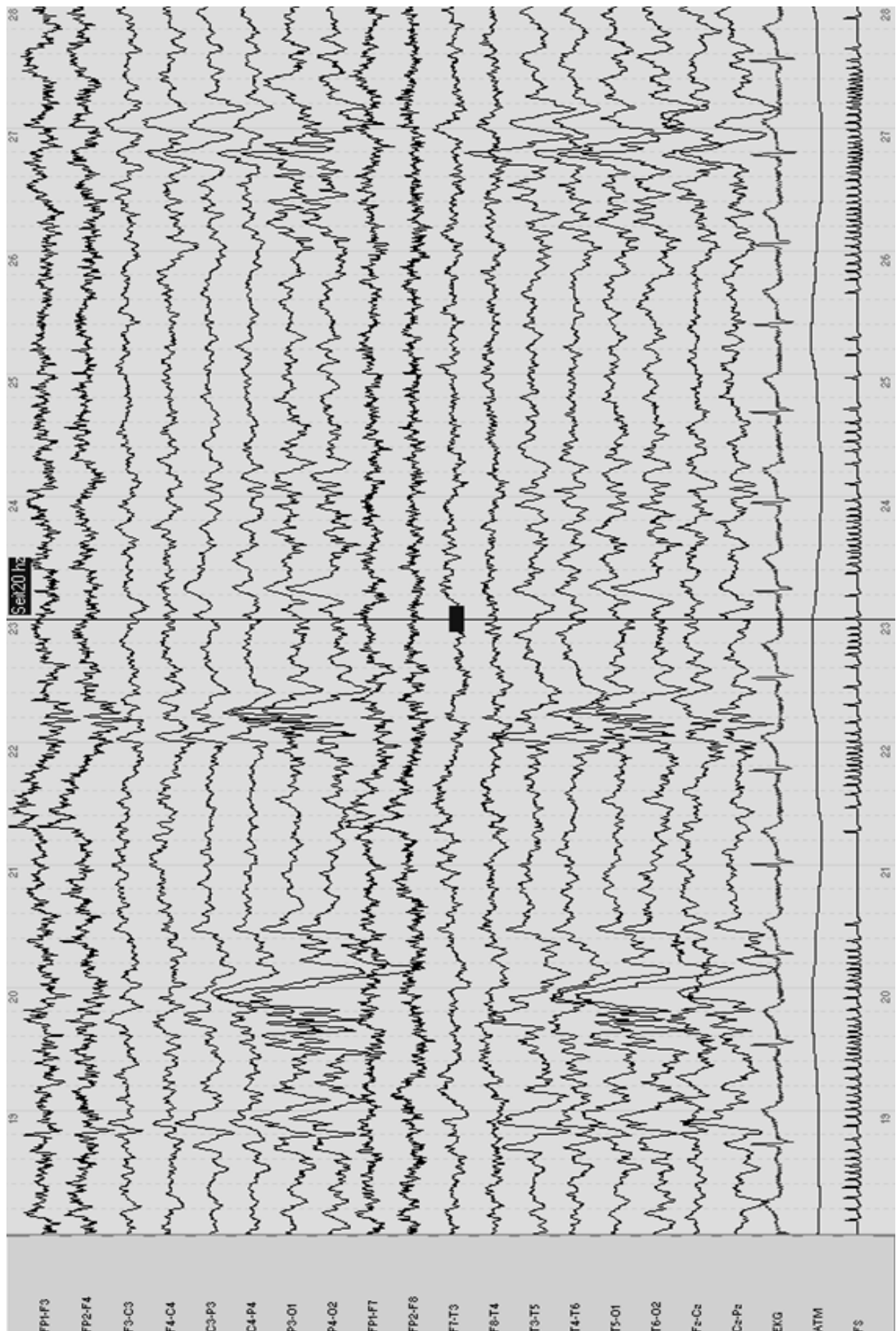


Abbildung 5: Fotosensibilität Grad 2°

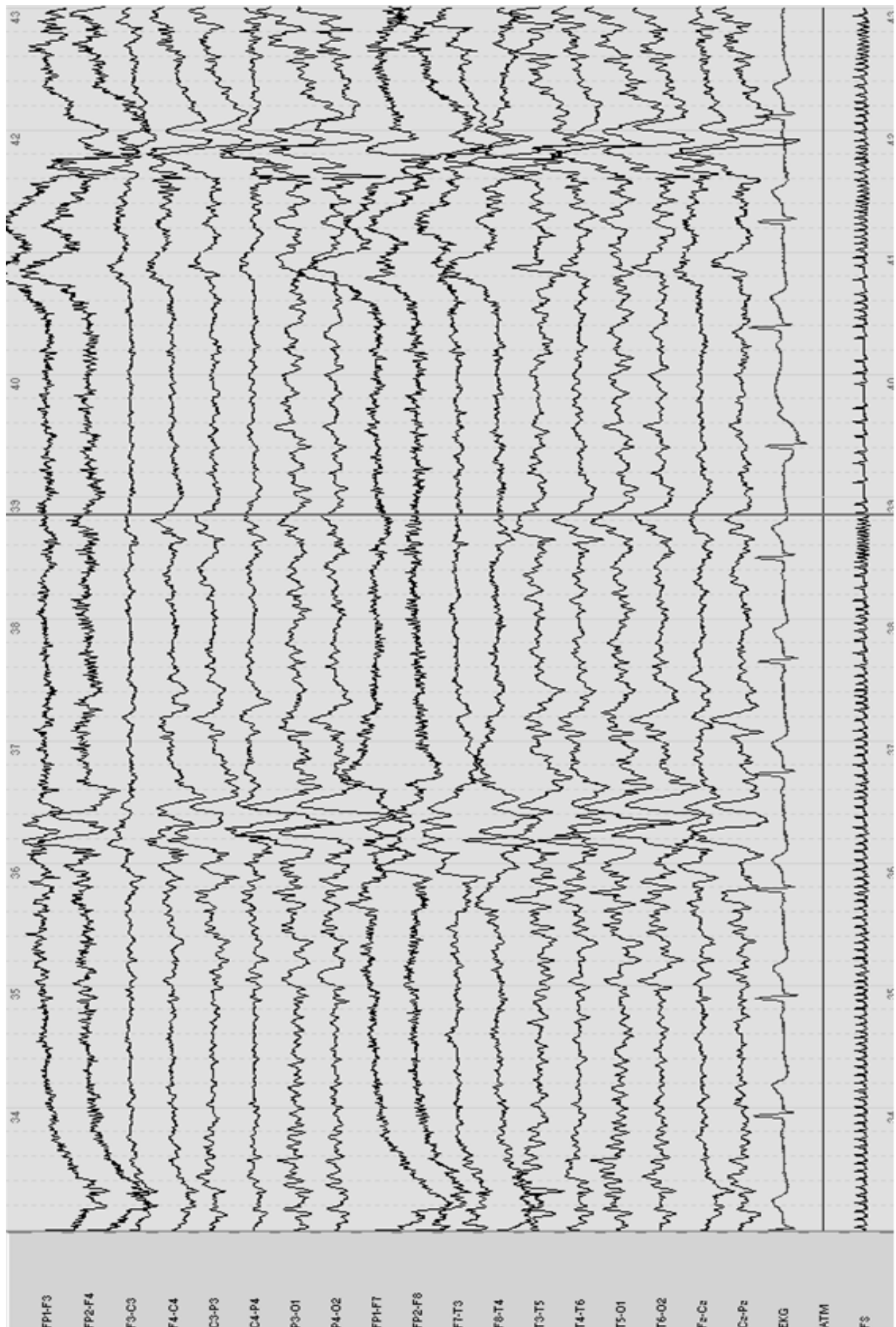


Abbildung 6: Fotosensibilität Grad 3°

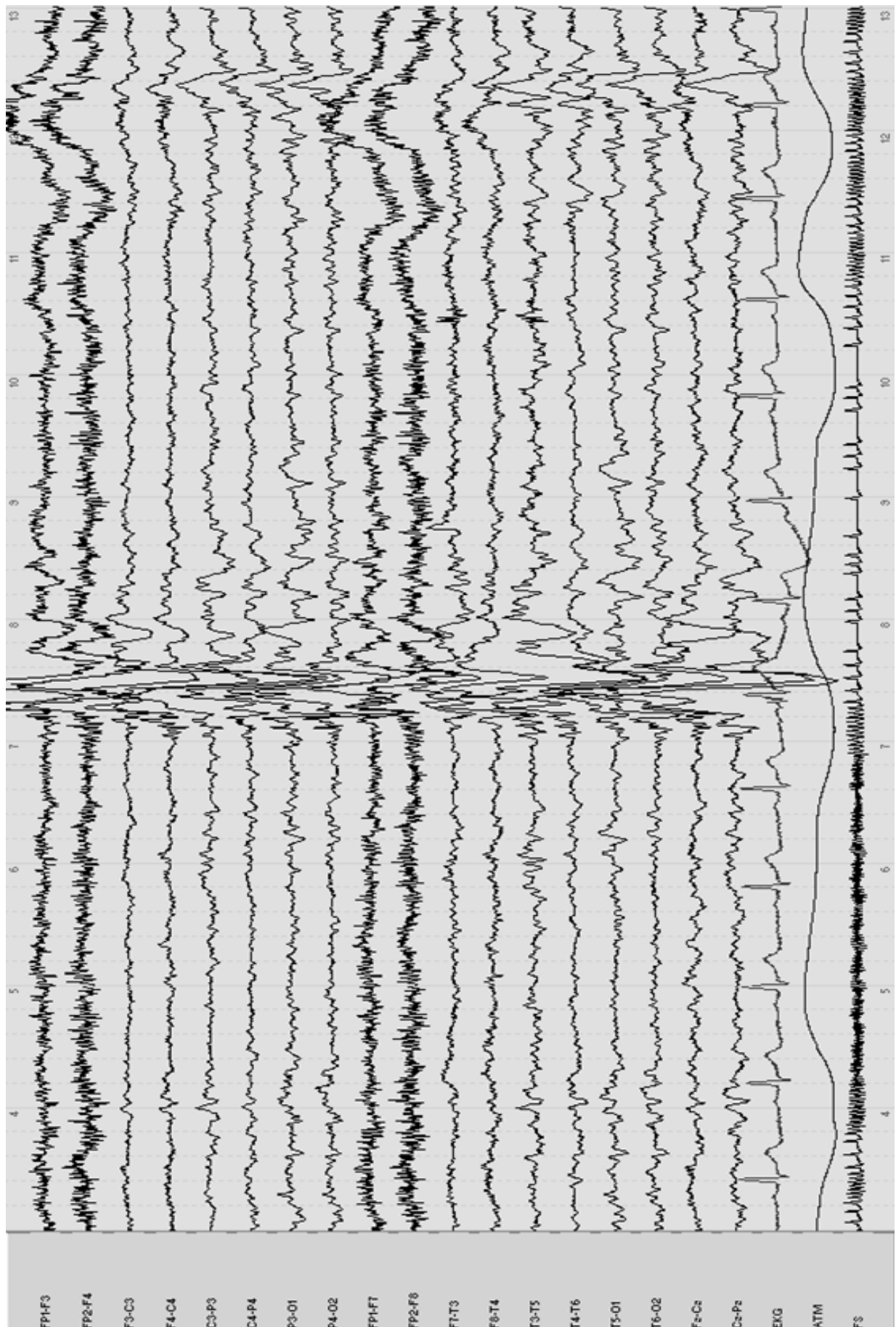


Abbildung 7: Fotosensibilität Grad 4°

7.2 Tabellen

Pat.- Nr.	Alter / Geschlecht	Kieler Protokoll	Internat. Protokoll
1	9 9/12 / m	-	-
2	15 11/12 / m	-	-
3	16 3/12 / m	Ø	-
4	14 6/12 / m	-	-
5	16 11/12 / w	+	Ø
6	14 1/12 / w	-	-
7	7 10/12 / m	-	-
8	16 7/12 / m	-	-
9	12 7/12 / m	-	-
10	14 1/12 / w	-	-
11	14 7/12 / w	+	+
12	16 3/12 / m	-	-
13	18 8/12 / m	-	-
14	8 2/12 / m	-	-
15	8 5/12 / m	-	-
16	17 8/12 / w	-	-
17	9 9/12 / m	-	-
18	17 10/12 / m	-	-
19	10 1/12 / m	-	-
20	5 4/12 / m	-	-
21	6 8/12 / w	-	-
22	12 3/12 / m	-	-
23	9 11/12 / m	+	Ø
24	15 11/12 / m	+	+
25	15 4/12 / m	-	Ø
26	4 3/12 / m	-	-
27	8 4/12 / w	Ø	-
28	6 4/12 / m	-	-
29	16 4/12 / w	-	-
30	15 1/12 / w	-	-
31	17 3/12 / m	-	-
32	10 10/12 / w	+	+
33	16 2/12 / m	-	-
34	18 6/12 / w	-	-
35	8 1/12 / m	-	-
36	6 2/12 / w	Ø	-
37	15 5/12 / m	-	-
38	9 11/12 / m	-	-
39	16 1/12 / m	Ø	-
40	11 8/12 / m	-	-
41	13 7/12 / w	-	-
42	6 5/12 / m	-	-
43	13 3/12 / m	-	-
44	13 3/12 / m	-	Ø
45	14 11/12 / m	-	-
46	9 7/12 / w	-	-
47	14 9/12 / m	-	-
48	13 11/12 / w	+	+
49	8 10/12 / m	-	-
50	7 1/12 / w	-	Ø
51	8 6/12 / m	-	-
52	19 7/12 / w	-	-
53	2 10/12 / w	-	Ø
54	14 11/12 / w	+	+
55	16 4/12 / w	-	-
56	14 11/12 / w	+	+
57	11 5/12 / m	-	-
58	15 9/12 / w	+	+
59	6 6/12 / m	-	-
60	4 2/12 / m	Ø	-
61	13 1/12 / m	-	-
62	13 9/12 / m	+	+
63	11 1/12 / m	-	-
64	12 1/12 / m	Ø	-

65	15 3/12 / w	-	-
66	11 1/12 / m	-	Ø
67	14 1/12 / w	-	-
68	14 4/12 / w	-	-
69	17 3/12 / m	-	-
70	18 6/12 / m	-	-
71	7 1/12 / m	-	-
72	14 8/12 / m	-	-
73	14 1/12 / w	-	-
74	13 11/12 / m	-	-
75	11 11/12 / w	-	-
76	7 11/12 / m	-	Ø
77	13 11/12 / m	-	-
78	16 3/12 / w	+	+
79	10 2/12 / m	-	Ø
80	9 5/12 / m	-	-
81	16 11/12 / w	+	+
82	13 11/12 / m	-	Ø
83	16 7/12 / m	-	-
84	16 11/12 / m	-	-
85	17 5/12 / w	-	-
86	14 11/12 / m	-	-
87	10 11/12 / m	-	-
88	7 4/12 / m	Ø	-
89	16 5/12 / m	-	-
90	16 11/12 / w	+	+
91	14 11/12 / m	-	-
92	11 11/12 / m	-	-
93	15 11/12 / w	-	-
94	11 11/12 / m	-	-
95	10 6/12 / m	-	Ø
96	12 9/12 / m	-	-
97	6 4/12 / m	-	Ø
98	9 8/12 / w	-	-
99	12 7/12 / m	-	-
100	12 9/12 / w	-	-
101	6 4/12 / w	-	-
102	14 1/12 / w	+	+
103	5 11/12 / m	-	Ø
104	15 4/12 / w	+	+
105	17 10/12 / w	-	Ø
106	5 4/12 / m	-	-
107	11 6/12 / m	-	-
108	14 1/12 / w	-	Ø
109	4 5/12 / m	-	Ø
110	11 4/12 / w	+	+
111	9 10/12 / m	-	Ø
112	5 6/12 / m	-	Ø
113	7 1/12 / m	-	-
114	17 3/12 / m	-	-
115	9 7/12 / m	-	-
116	11 10/12 / m	-	Ø
117	11 10/12 / w	-	-
118	9 7/12 / w	+	+
119	2 2/12 / w	-	Ø
120	15 1/12 / w	-	-
121	12 2/12 / m	-	-
122	9 11/12 / w	+	+
123	6 7/12 / w	-	Ø
124	10 11/12 / w	-	-
125	10 9/12 / m	-	-
126	6 7/12 / m	-	-
127	5 1/12 / m	Ø	-
128	4 11/12 / m	Ø	-
129	6 1/12 / m	-	Ø
130	11 5/12 / m	-	-

131	3 11/12 / m	Ø	-
132	12 6/12 / m	-	-
133	16 9/12 / m	+	Ø
134	8 11/12 / w	+	+
135	4 11/12 / w	Ø	-
136	17 8/12 / m	-	-
137	5 5/12 / m	-	-
138	15 10/12 / w	+	+
139	10 2/12 / w	-	-
140	13 6/12 / m	+	+
141	15 11/12 / w	-	-
142	16 5/12 / w	-	-
143	11 11/12 / w	+	+
144	9 11/12 / m	+	+
145	17 7/12 / w	-	-
146	12 6/12 / m	-	-
147	7 6/12 / w	-	-
148	9 11/12 / m	-	-
149	15 11/12 / m	-	-
150	7 7/12 / w	-	Ø
151	7 10/12 / m	-	-
152	7 2/12 / w	-	-
153	11 3/12 / w	-	-
154	5 6/12 / w	-	-
155	10 9/12 / w	-	-
156	11 7/12 / w	-	-
157	7 1/12 / w	-	-
158	9 8/12 / m	+	+
159	8 8/12 / m	-	-
160	13 3/12 / w	+	+
161	16 1/12 / w	-	-
162	11 11/12 / w	-	-
163	6 8/12 / m	-	-
164	17 9/12 / w	-	-
165	15 1/12 / w	+	+
166	12 10/12 / m	-	-
167	11 11/12 / w	+	+
168	11 2/12 / m	-	-
169	15 1/12 / w	+	+
170	16 4/12 / w	-	-
171	15 4/12 / m	-	-
172	16 5/12 / w	+	+
173	8 11/12 / w	-	-
174	6 2/12 / w	-	-
175	9 9/12 / w	-	-
176	5 9/12 / m	-	Ø
177	13 4/12 / m	-	-
178	8 3/12 / m	-	-
179	18 7/12 / w	-	-
180	7 3/12 / m	-	-
181	14 2/12 / m	-	-
182	2 4/12 / m	-	Ø
183	7 2/12 / m	-	-
184	7 8/12 / m	-	-
185	15 4/12 / m	-	-
186	15 5/12 / m	-	-
187	2 2/12 / m	Ø	-
188	12 2/12 / m	-	-
189	13 1/12 / w	-	-
190	7 1/12 / w	-	-
191	14 5/12 / w	Ø	+
192	8 2/12 / m	-	-
193	14 2/12 / w	+	+
194	16 10/12 / w	-	-
195	11 11/12 / w	Ø	-
196	9 1/12 / w	-	-
197	6 10/12 / w	-	-
198	11 1/12 / w	+	+

199	13 6/12 / w	-	Ø
200	9 11/12 / m	+	+
201	10 5/12 / w	+	+
202	8 11/12 / w	-	-
203	16 10/12 / w	Ø	-
204	7 8/12 / m	-	-
205	8 3/12 / m	-	Ø
206	8 7/12 / w	-	-
207	17 1/12 / w	-	-
208	14 10/12 / m	-	-
209	10 11/12 / w	-	-
210	13 3/12 / m	-	-
211	10 4/12 / m	-	-
212	10 5/12 / w	+	Ø
213	13 6/12 / m	-	-
214	8 3/12 / m	-	-
215	13 3/12 / m	-	-
216	7 4/12 / m	-	-
217	13 8/12 / m	Ø	-
218	9 4/12 / w	-	-
219	16 6/12 / m	-	-
220	5 7/12 / m	-	Ø
221	7 5/12 / m	-	-
222	12 1/12 / m	-	-
223	14 9/12 / w	-	-
224	16 9/12 / w	-	-
225	5 1/12 / m	Ø	-
226	11 11/12 / w	-	Ø
227	17 11/12 / m	-	-
228	8 9/12 / m	Ø	-
229	14 10/12 / m	-	-
230	16 7/12 / m	-	Ø
231	16 9/12 / w	+	+
232	16 1/12 / w	+	+
233	15 11/12 / m	-	-
234	18 1/12 / m	-	Ø
235	17 2/12 / m	-	-
236	7 6/12 / m	-	-
237	16 1/12 / m	-	Ø
238	10 8/12 / w	-	Ø
239	10 9/12 / w	-	-
240	9 4/12 / w	-	-
241	8 9/12 / w	-	-
242	14 5/12 / w	-	-
243	13 1/12 / w	-	-
244	17 11/12 / m	-	-
245	16 2/12 / w	-	-
246	18 1/12 / w	-	-
247	10 5/12 / m	-	-
248	12 1/12 / w	-	Ø
249	16 7/12 / m	-	-
250	11 2/12 / m	-	-
251	7 7/12 / w	-	Ø
252	15 2/12 / w	+	+
253	7 10/12 / m	-	-
254	5 1/12 / m	-	-
255	9 6/12 / m	-	-
256	17 9/12 / w	-	-
257	9 4/12 / w	-	-
258	6 1/12 / m	-	-
259	13 6/12 / m	-	-
260	12 11/12 / w	-	-
261	11 2/12 / m	-	-
262	8 1/12 / m	-	-
263	9 4/12 / w	Ø	-
264	5 6/12 / m	-	-
265	12 4/12 / w	-	-
266	18 9/12 / m	-	-

267	2 11/12 / w	Ø	-
268	3 2/12 / m	-	-
269	4 2/12 / m	-	-
270	16 1/12 / m	Ø	-
271	13 1/12 / w	-	-
272	7 3/12 / m	-	Ø
273	14 10/12 / m	+	+
274	7 4/12 / m	+	+
275	9 4/12 / m	-	-
276	12 4/12 / m	-	-
277	8 6/12 / m	Ø	-
278	15 2/12 / w	-	-
279	13 3/12 / m	-	-
280	10 9/12 / m	-	-
281	15 2/12 / m	-	-
282	17 11/12 / w	-	-
283	10 11/12 / w	-	-
284	10 5/12 / m	-	-
285	9 7/12 / w	-	-
286	14 3/12 / w	-	-
287	16 4/12 / w	-	-
288	10 5/12 / m	-	-
289	8 4/12 / m	-	-
290	15 5/12 / w	-	-
291	12 4/12 / w	-	-
292	13 1/12 / w	-	-
293	7 11/12 / m	-	-
294	13 8/12 / m	-	-
295	16 4/12 / m	Ø	-
296	8 2/12 / w	-	-
297	14 7/12 / w	+	+
298	10 7/12 / m	Ø	-
299	17 3/12 / m	-	Ø
300	8 5/12 / w	-	-
301	12 11/12 / w	+	+
302	16 6/12 / w	Ø	-
303	16 11/12 / w	-	Ø
304	15 9/12 / m	-	-
305	10 2/12 / w	-	-
306	13 7/12 / m	-	-
307	16 8/12 / w	-	Ø
308	10 8/12 / w	-	-
309	7 1/12 / m	-	Ø
310	11 7/12 / m	-	-
311	17 2/12 / m	-	-
312	5 6/12 / m	-	Ø
313	5 6/12 / m	-	-
314	6 4/12 / m	-	-
315	7 1/12 / w	-	-
316	9 9/12 / m	-	Ø
317	10 2/12 / m	Ø	-
318	11 8/12 / m	-	-
319	6 10/12 / m	-	-
320	12 5/12 / w	+	+
321	7 5/12 / m	-	-
322	17 11/12 / m	-	-
323	5 8/12 / w	-	Ø
324	16 1/12 / m	-	-
325	13 8/12 / w	-	-
326	14 10/12 / m	-	-
327	13 9/12 / m	-	-
328	16 8/12 / m	-	-
329	11 2/12 / m	-	-
330	8 1/12 / w	-	-
331	3 6/12 / m	-	Ø
332	10 6/12 / m	-	-
333	5 11/12 / w	-	-
334	12 5/12 / m	+	+

335	6 1/12 / w	-	-
336	6 6/12 / m	-	-
337	10 4/12 / m	-	-
338	15 11/12 / m	-	-
339	10 11/12 / w	-	-
340	16 5/12 / m	-	-
341	13 4/12 / m	-	-
342	12 5/12 / m	-	-
343	17 10/12 / m	-	Ø
344	11 11/12 / w	-	-
345	14 4/12 / m	-	-
346	16 4/12 / m	-	-
347	15 10/12 / w	-	-
348	16 8/12 / w	-	-
349	13 1/12 / m	-	-
350	10 1/12 / m	-	-
351	3 11/12 / m	-	Ø
352	6 1/12 / m	-	-
353	6 2/12 / w	-	-
354	10 11/12 / m	-	-
355	14 5/12 / m	-	-
356	12 11/12 / w	-	-
357	16 3/12 / w	+	+
358	10 7/12 / m	-	-
359	13 5/12 / m	-	-
360	17 5/12 / w	+	+
361	13 10/12 / w	-	-
362	12 7/12 / w	-	-
363	8 7/12 / w	-	-
364	15 7/12 / w	+	+
365	15 9/12 / w	-	-
366	17 11/12 / w	-	-
367	12 5/12 / w	-	-
368	15 8/12 / m	-	-
369	9 4/12 / m	-	-
370	7 1/12 / m	-	-
371	13 3/12 / m	-	-
372	10 5/12 / w	-	-
373	7 1/12 / w	-	-
374	9 10/12 / w	-	-
375	8 5/12 / m	-	-
376	10 6/12 / m	-	-
377	7 11/12 / m	-	-
378	6 1/12 / m	-	-
379	12 8/12 / m	-	-
380	12 6/12 / w	+	+
381	14 9/12 / w	+	+
382	14 9/12 / w	+	+
383	16 4/12 / m	-	-
384	12 8/12 / w	+	+
385	17 2/12 / w	+	+
386	9 1/12 / m	-	-
387	8 8/12 / w	-	-
388	16 7/12 / w	+	+
389	17 8/12 / w	-	-
390	8 8/12 / m	-	-
391	17 2/12 / w	+	+
392	14 6/12 / m	-	-
393	12 6/12 / m	-	-
394	11 8/12 / w	-	-
395	7 1/12 / m	-	-
396	14 9/12 / w	+	+
397	8 11/12 / m	-	-
398	9 7/12 / w	-	Ø
399	3 11/12 / w	-	Ø
400	17 11/12 / w	-	-
401	14 3/12 / w	-	-
402	8 4/12 / m	Ø	-

403	14 9/12 / w	+	+
404	14 9/12 / w	+	+
405	17 9/12 / w	-	-
406	10 9/12 / w	-	-
407	17 4/12 / w	-	Ø
408	9 4/12 / w	-	-
409	7 1/12 / m	-	Ø
410	4 1/12 / w	-	Ø
411	6 6/12 / w	Ø	-
412	13 3/12 / m	-	-
413	2 9/12 / m	-	Ø
414	9 9/12 / m	-	-
415	7 7/12 / m	-	Ø
416	16 11/12 / m	+	+
417	14 6/12 / w	-	-
418	16 10/12 / w	-	-
419	8 3/12 / m	-	-
420	16 4/12 / w	-	-
421	10 11/12 / m	-	-
422	4 8/12 / w	-	Ø
423	6 8/12 / w	-	-
424	14 4/12 / w	+	+
425	8 4/12 / m	-	-
426	8 7/12 / m	-	-
427	11 1/12 / w	-	-
428	4 11/12 / m	-	-
429	13 7/12 / w	-	-
430	16 4/12 / m	-	-
431	17 4/12 / m	-	-
432	8 10/12 / w	-	Ø
433	8 10/12 / w	-	-
434	12 8/12 / w	-	-
435	8 1/12 / m	-	-
436	14 1/12 / m	-	-
437	11 7/12 / m	-	-
438	6 5/12 / w	-	Ø
439	13 3/12 / w	+	+
440	9 9/12 / w	Ø	-
441	5 10/12 / m	-	-
442	10 11/12 / m	-	Ø
443	9 1/12 / m	Ø	-
444	8 5/12 / m	-	Ø
445	17 8/12 / w	-	-
446	17 8/12 / w	-	-
447	11 6/12 / m	-	-
448	15 8/12 / m	-	-
449	15 2/12 / m	Ø	-
450	16 6/12 / w	+	+
451	9 5/12 / m	-	-
452	13 7/12 / m	Ø	-
453	14 3/12 / m	+	+
454	9 4/12 / w	+	+
455	16 10/12 / m	-	-
456	14 8/12 / m	-	-
457	6 5/12 / m	+	+
458	14 7/12 / m	+	+
459	7 1/12 / m	-	Ø
460	15 9/12 / w	-	-
461	16 1/12 / m	-	Ø
462	17 10/12 / w	-	-
463	12 11/12 / w	-	Ø
464	8 1/12 / m	-	Ø
465	17 9/12 / w	+	+
466	7 1/12 / m	+	-
467	8 10/12 / m	-	-
468	12 4/12 / w	+	+
469	8 6/12 / m	-	-
470	9 2/12 / m	Ø	-

471	17 1/12 / m	+	+
472	7 7/12 / m	+	+
473	7 11/12 / w	-	-
474	17 1/12 / w	-	-
475	10 4/12 / m	-	-
476	9 10/12 / m	Ø	-
477	5 8/12 / m	-	-
478	11 2/12 / m	+	+
479	12 9/12 / w	+	+
480	10 5/12 / w	+	+
481	14 6/12 / w	-	-
482	6 10/12 / m	-	Ø
483	4 9/12 / m	-	Ø
484	8 4/12 / m	-	Ø
485	17 3/12 / w	-	-
486	14 8/12 / m	-	-
487	8 1/12 / m	+	+
488	12 6/12 / w	+	+
489	17 6/12 / w	+	+
490	14 7/12 / m	-	-
491	9 2/12 / w	+	+
492	18 5/12 / m	-	-
493	7 3/12 / w	-	-
494	15 11/12 / w	+	+
495	5 4/12 / w	Ø	-
496	5 10/12 / m	-	-
497	17 11/12 / w	+	+
498	12 2/12 / w	+	+
499	4 11/12 / m	Ø	-
500	12 7/12 / w	-	-
501	11 10/12 / m	-	-
502	13 9/12 / m	-	Ø
503	6 1/12 / m	-	Ø
504	13 10/12 / m	-	-
505	11 11/12 / m	-	-
506	9 7/12 / m	-	-
507	9 4/12 / m	-	-
508	14 4/12 / w	-	-
509	14 8/12 / w	-	-
510	11 8/12 / m	-	-
511	6 8/12 / w	-	-
512	6 3/12 / m	Ø	-
513	11 9/12 / m	-	Ø
514	10 1/12 / w	-	-
515	10 1/12 / m	-	-
516	6 7/12 / w	-	-
517	14 11/12 / m	-	-
518	16 9/12 / m	-	-
519	9 2/12 / m	-	-
520	17 7/12 / m	-	-
521	6 4/12 / m	Ø	-
522	19 11/12 / w	-	Ø
523	10 10/12 / m	Ø	-
524	8 5/12 / m	-	-
525	4 11/12 / m	Ø	-
526	7 4/12 / w	+	+
527	15 10/12 / w	+	+
528	10 11/12 / w	-	-
529	15 3/12 / m	-	Ø
530	5 3/12 / m	-	Ø
531	5 2/12 / m	-	Ø
532	11 3/12 / w	+	+
533	12 1/12 / w	-	-
534	14 1/12 / w	-	Ø
535	8 10/12 / m	-	-
536	14 10/12 / m	-	-
537	12 10/12 / w	-	-
538	10 3/12 / m	-	-

539	3 7/12 / m	-	Ø
540	7 7/12 / m	-	Ø
541	17 4/12 / w	-	-
542	8 2/12 / m	-	-
543	15 1/12 / w	-	-
544	9 11/12 / m	+	+
545	15 11/12 / w	-	-
546	17 6/12 / w	-	Ø
547	13 8/12 / m	-	-
548	11 7/12 / m	+	Ø
549	15 6/12 / w	-	-
550	9 9/12 / m	+	+
551	17 1/12 / w	-	-
552	14 9/12 / w	+	+
553	9 3/12 / m	-	Ø
554	6 4/12 / w	Ø	+
555	19 9/12 / m	-	-
556	13 7/12 / m	-	-
557	16 3/12 / w	-	-
558	16 7/12 / m	-	Ø
559	18 2/12 / w	-	-
560	6 11/12 / w	-	-
561	9 5/12 / m	-	-
562	12 11/12 / w	-	-
563	12 11/12 / m	-	-
564	5 2/12 / m	-	Ø
565	9 7/12 / w	-	-
566	7 9/12 / m	-	-
567	9 5/12 / m	-	-
568	6 6/12 / m	-	-
569	16 3/12 / m	-	-
570	12 11/12 / m	-	-
571	17 3/12 / w	-	-
572	10 3/12 / m	-	-
573	14 11/12 / w	-	-
574	5 4/12 / m	Ø	-
575	12 5/12 / w	-	Ø
576	5 1/12 / w	-	-
577	16 10/12 / m	+	+
578	11 10/12 / w	Ø	-
579	7 9/12 / m	-	-
580	16 11/12 / w	+	Ø
581	8 2/12 / w	+	Ø
582	20 11/12 / m	-	-
583	10 10/12 / m	-	Ø
584	11 2/12 / m	-	Ø
585	3 9/12 / m	Ø	-
586	5 4/12 / w	-	Ø
587	10 1/12 / m	-	-
588	8 11/12 / w	-	Ø
589	6 7/12 / m	-	Ø
590	10 11/12 / w	-	Ø
591	4 3/12 / w	Ø	-
592	6 7/12 / w	-	-
593	12 1/12 / m	Ø	-
594	7 7/12 / m	-	-
595	17 4/12 / m	+	Ø
596	16 3/12 / m	Ø	-
597	7 5/12 / w	-	Ø
598	16 3/12 / m	-	-
599	17 11/12 / m	-	-
600	13 11/12 / w	Ø	-
601	11 6/12 / m	-	-
602	10 2/12 / m	-	Ø
603	13 10/12 / w	+	+
604	16 3/12 / m	-	-
605	10 3/12 / m	-	-
606	10 3/12 / w	-	-

607	7 7/12 / w	+	+
608	2 1/12 / w	-	Ø
609	9 3/12 / m	-	Ø
610	12 1/12 / m	-	-
611	10 2/12 / m	-	-
612	14 10/12 / m	-	-
613	16 7/12 / w	+	+
614	17 8/12 / m	-	Ø
615	10 4/12 / m	+	+
616	5 7/12 / w	-	-
617	14 11/12 / w	-	-
618	7 8/12 / w	-	Ø
619	8 11/12 / m	-	Ø
620	17 1/12 / w	+	+
621	12 10/12 / m	-	-
622	3 5/12 / m	-	Ø
623	10 2/12 / m	-	-
624	10 1/12 / m	+	+
625	7 5/12 / w	-	-
626	12 2/12 / m	-	-
627	13 10/12 / w	-	-
628	12 5/12 / m	Ø	-
629	6 7/12 / m	Ø	-
630	17 10/12 / w	-	-
631	7 3/12 / m	-	-
632	10 8/12 / m	-	-
633	7 6/12 / m	-	Ø
634	15 8/12 / m	-	-
635	4 8/12 / m	-	Ø
636	17 1/12 / w	-	-
637	12 11/12 / m	+	+
638	4 8/12 / m	Ø	-
639	10 10/12 / m	Ø	-
640	9 5/12 / m	-	Ø
641	11 1/12 / m	-	-
642	8 4/12 / m	Ø	-
643	7 8/12 / w	-	-
644	14 6/12 / w	-	Ø
645	13 6/12 / m	+	+
646	13 1/12 / m	Ø	-
647	7 2/12 / w	-	-
648	9 11/12 / m	-	Ø
649	13 10/12 / w	-	-
650	14 10/12 / w	+	+
651	3 11/12 / m	-	Ø
652	11 3/12 / m	-	-
653	17 1/12 / w	-	-
654	7 3/12 / m	-	-
655	11 7/12 / m	-	-
656	8 10/12 / m	-	Ø
657	11 8/12 / w	-	-
658	4 6/12 / w	-	Ø
659	16 9/12 / m	-	-
660	15 9/12 / m	+	+
661	13 5/12 / m	-	-
662	10 7/12 / m	-	-
663	10 3/12 / w	-	-
664	16 1/12 / m	-	-
665	8 1/12 / w	-	-
666	17 11/12 / w	+	Ø
667	16 1/12 / m	-	Ø
668	6 11/12 / w	Ø	-
669	8 10/12 / m	-	-
670	7 3/12 / w	-	-
671	7 3/12 / w	-	-
672	13 11/12 / w	-	-
673	6 8/12 / m	-	Ø
674	10 4/12 / m	-	Ø

675	6 3/12 / m	-	-
676	5 4/12 / m	-	Ø
677	12 1/12 / w	-	-
678	8 3/12 / w	+	+
679	14 1/12 / w	-	-
680	14 1/12 / w	-	-
681	17 5/12 / m	+	+
682	7 4/12 / m	-	-
683	13 8/12 / w	-	-
684	13 10/12 / w	-	-
685	17 8/12 / m	-	-
686	16 5/12 / m	-	-
687	5 6/12 / w	-	Ø
688	11 1/12 / w	+	+
689	8 7/12 / w	Ø	-
690	6 7/12 / m	Ø	-
691	7 11/12 / w	-	Ø
692	7 2/12 / m	-	-
693	17 6/12 / w	-	Ø
694	15 1/12 / w	-	-
695	5 7/12 / m	-	-
696	8 2/12 / w	-	Ø
697	12 2/12 / w	+	+
698	17 9/12 / w	-	-
699	12 1/12 / w	-	-
700	6 11/12 / m	-	-
701	15 2/12 / w	+	+
702	17 3/12 / m	-	-
703	13 6/12 / m	-	Ø
704	7 1/12 / m	-	-
705	12 2/12 / m	-	-
706	9 2/12 / m	-	-
707	8 1/12 / m	-	Ø
708	6 1/12 / m	Ø	-
709	7 8/12 / m	-	-
710	17 2/12 / w	-	Ø
711	14 11/12 / m	-	-
712	8 4/12 / m	-	-
713	16 5/12 / m	-	-
714	11 11/12 / w	-	-
715	13 8/12 / w	-	-
716	7 8/12 / m	-	-
717	18 7/12 / w	-	-
718	12 6/12 / m	+	+
719	11 6/12 / m	-	-
720	16 11/12 / w	-	-
721	7 10/12 / m	-	-
722	16 8/12 / w	+	+
723	5 6/12 / w	-	-
724	14 10/12 / m	Ø	-
725	8 11/12 / w	-	Ø
726	9 8/12 / m	-	-
727	15 4/12 / w	-	Ø
728	14 6/12 / m	-	-

729	4 3/12 / w	Ø	-
730	6 11/12 / w	-	-
731	15 4/12 / w	-	Ø
732	16 1/12 / m	-	-
733	10 9/12 / m	-	-
734	17 6/12 / m	-	Ø
735	4 11/12 / w	-	-
736	6 2/12 / m	Ø	-
737	17 1/12 / m	+	+
738	8 3/12 / w	-	-
739	7 5/12 / w	-	Ø
740	8 10/12 / m	-	-
741	4 8/12 / w	-	Ø
742	10 10/12 / w	-	-
743	14 11/12 / w	-	-
744	11 2/12 / w	-	-
745	3 10/12 / m	-	Ø
746	14 8/12 / w	-	-
747	14 6/12 / w	-	-
748	16 1/12 / m	-	-
749	17 6/12 / m	+	+
750	10 7/12 / m	-	Ø
751	7 5/12 / m	-	-
752	7 6/12 / w	-	Ø
753	5 7/12 / m	-	-
754	10 5/12 / m	-	-
755	10 2/12 / m	-	-
756	11 9/12 / m	-	-
757	6 3/12 / m	+	Ø
758	12 7/12 / m	-	-
759	5 8/12 / w	-	Ø
760	2 6/12 / m	-	Ø
761	3 9/12 / m	Ø	-
762	10 3/12 / w	-	-
763	7 3/12 / m	-	-
764	14 8/12 / m	-	-

Tabelle 16: Ergebnisse aller Patienten nach Fotostimulation mit dem Kieler Protokoll und dem Internationalen Protokoll

Abkürzungen: + = fotosensibel

- = nicht-fotosensibel

Ø = keine Fotostimulation

m = männlich

w = weiblich

Pat.-Nr.	Alter / Geschlecht	Kieler Protokoll	Internat. Protokoll
1	14 7/12 / w	3°	3°
2	15 4/12 / w	3°	0°
3	10 10/12 / w	4°	1°
4	14 11/12 / w	2°	2°
5	14 11/12 / w	4°	4°
6	11 10/12 / w	1°	1°
7	15 9/12 / w	4°	4°
8	13 9/12 / m	1°	0°
9	16 3/12 / w	3°	1°
10	16 11/72 / w	2°	2°
11	16 11/12 / w	3°	2°
12	15 4/12 / w	4°	3°
13	11 4/12 / w	4°	4°
14	9 7/12 / w	1°	1°
15	9 11/12 / w	1°	0°
16	8 11/12 / w	4°	2°
17	15 10/12 / w	4°	3°
18	13 6/12 / m	4°	0°
19	16 5/12 / w	3°	3°
20	9 11/12 / m	4°	4°
21	9 8/12 / m	3°	3°
22	13 3/12 / w	4°	1°
23	15 1/12 / w	1°	0°
24	11 11/12 / w	4°	0°
25	15 1/12 / w	1°	0°
26	16 5/12 / w	4°	4°
27	14 2/12 / w	4°	4°
28	10 5/12 / w	4°	4°
29	16 1/12 / w	4°	3°
30	15 2/12 / w	3°	1°
31	14 10/12 / m	1°	0°
32	7 4/12 / m	4°	2°
33	14 7/12 / w	4°	3°
34	12 11/12 / w	2°	2°
35	12 5/12 / w	3°	3°
36	12 5/12 / m	4°	0°
37	16 3/12 / w	2°	0°
38	17 5/12 / w	2°	0°
39	15 7/12 / w	2°	2°
40	12 6/12 / w	4°	4°
41	14 9/12 / w	4°	4°

42	14 9/12 / w	4°	4°
43	12 8/12 / w	1°	1°
44	17 2/12 / w	1°	0°
45	16 7/12 / w	4°	4°
46	17 7/12 / w	2°	2°
47	16 11/12 / m	1°	0°
48	14 11/12 / w	1°	0°
49	13 3/12 / w	3°	3°
50	16 6/12 / m	4°	0°
51	14 3/12 / m	4°	4°
52	9 4/12 / w	4°	4°
53	11 2/12 / m	3°	1°
54	12 9/12 / w	1°	1°
55	10 5/12 / w	3°	0°
56	12 6/12 / w	2°	0°
57	17 6/12 / w	1°	0°
58	9 2/12 / w	1°	0°
59	15 11/12 / w	4°	1°
60	17 11/12 / w	2°	2°
61	12 2/12 / w	3°	2°
62	11 10/12 / m	4°	0°
63	7 4/12 / w	2°	2°
64	15 10/12 / w	4°	2°
65	11 2/12 / w	4°	4°
66	9 11/12 / m	4°	4°
67	9 9/12 / m	1°	0°
68	14 9/12 / w	3°	0°
69	16 10/12 / m	2°	0°
70	13 10/12 / w	1°	0°
71	7 7/12 / w	4°	0°
72	16 7/12 / w	1°	0°
73	10 4/12 / m	4°	4°
74	12 11/12 / m	1°	1°
75	13 6/12 / m	1°	0°
76	15 9/12 / m	4°	4°
77	8 3/12 / w	4°	2°
78	17 5/12 / m	3°	0°
79	12 2/12 / w	4°	4°
80	12 6/12 / m	1°	0°
81	17 3/12 / w	2°	0°
82	14 7/12 / m	2°	0°
83	7 10/12 / m	1°	0°

Tabelle 17: Ergebnisse aller fotosensiblen Patienten (p=0,000003)

Abkürzungen: 0° - 4° = Fotosensibilitätsgrade

m = männlich

w = weiblich

8. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. U. Stephani für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und für die unermüdliche und vorbildhafte Unterstützung während der gesamten Zeit bedanken. Seine persönliche Betreuung, die produktiven Diskussionen und die wissenschaftlichen Hinweise waren sehr wertvoll.

Frau B. Lossdörfer, Frau S. Holz und Frau D. Albers möchte ich für die tolle Unterstützung im EEG-Labor bedanken.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern Muhammet und Emine Elmas für die wertvolle Unterstützung während der gesamten Zeit des Studiums bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner lieben Ehefrau Bahar und meiner lieben Tochter Asu Ela, deren Unterstützung wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit geführt hat.

9. Lebenslauf

Am 03.März 1983 wurde ich als zweiter Sohn von Muhammet Elmas und seiner Ehefrau Emine Elmas, geborene Erbaşaran, in Göttingen geboren. Von 1990 bis 1994 besuchte ich die Egelsberg Grundschule in Göttingen. Anschließend absolvierte ich die Sekundarstufe I und II von 1994 bis 2002 an der Geschwister-Scholl-Gesamtschule in Göttingen, das ich mit dem Abitur im Juni 2002 abschloss. Daraufhin begann ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen, welches ich nach dem Ersten Staatsexamen im August 2005 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel fortsetzte. Mit der vorliegenden Arbeit begann ich im Juni 2007.